

Pedido de patente Estados Unidos 20020086022

Kind Code A1

Davis, Gary R. 4 de julho de 2002

Anticorpos neutralizantes e imunomoduladores reforço composições

Resumo

A composição eo método de modulação imunológica de infecção por patógenos é divulgado. Mais especificamente, uma composição e método para aumentar a capacidade de um mamífero para responder, por exemplo, patógenos imunossupressores, é divulgado no qual um antígeno alvo é misturado com um anti-soro heterólogo específico ou reação cruzada para que o antígeno para a produção de um inoculante. O inoculante é usado para causar natural e resposta imune específica para os anticorpos heterólogos para melhorar a fixação de complemento e específicos respostas humoral e celular.

Inventores: Davis, Gary R.; (Tulsa, OK)

Endereço para correspondência:

Munsch, HARDT, KOPF & Harr, P.C.

PROPRIEDADE INTELECTUAL ATENDENTE RoI

ROSS 1445 AVENUE, SUITE 4000

DALLAS

TX

75202-2790

E.U.

Serial No.: 780773

Série Código: 09

Arquivado: 09 de fevereiro de 2001

Atual Classe E.U.: 424/160.1; 435/70.21; 530/389.4

Classe de Publicação: 424/160.1; 530/389.4; 435/70.21

Class International: A61K 039/42, 021/04 C12P; 016/10 C07K

Reclamações

O que é reivindicado é:

1. Uma composição imunomoduladores, que incluem: anticorpos heterólogos específico para um antígeno e um antígeno, em que os anticorpos heterólogos forma um complexo com o antígeno em combinação com um veículo farmacologicamente aceitável.
2. A composição da reivindicação 1, que inclui ainda um veículo farmacologicamente aceitável.
3. A composição da reivindicação 1, onde os anticorpos heterólogos são policlonais.
4. A composição da reivindicação 1, onde os anticorpos monoclonais são heteróloga.
5. A composição da reivindicação 1, onde os anticorpos heterólogos são criados em uma

cabra.

6. A composição da reivindicação 1, onde os anticorpos heterólogos são anticorpos de cabra anti-retrovirais.

7. A composição da reivindicação 1, onde os anticorpos são anticorpos policlonais heteróloga levantado em uma cabra grávida e são isoladas de leite de cabra.

8. A composição da reivindicação 1, onde o antígeno é um calor matou vírus imunossupressores humana.

9. A composição da reivindicação 1, onde o antígeno é um calor matou vírus símio imunossupressores.

10. A composição da reivindicação 1, onde o antígeno é um patógeno quimicamente inativada imunossupressores.

11. A composição da reivindicação 1, onde a transportadora está em solução salina.

12. A composição da reivindicação 1, onde o antígeno é um patógeno atenuado imunossupressores.

13. A composição da reivindicação 1, onde o antígeno está isolado do paciente a ser tratado com a composição e os anticorpos heterólogos são levantadas contra o que isolam específica.

14. Uma vacina para estimular a resposta imune em um hospedeiro imunodeprimido, que incluem: anticorpos heterólogos específico para um antígeno, um antígeno, em que os anticorpos heterólogos forma um complexo com o antígeno e um veículo farmacologicamente aceitável.

15. A composição da reivindicação 14, que inclui ainda um veículo farmacologicamente aceitável.

16. A composição da reivindicação 14, onde os anticorpos heterólogos são policlonais.

17. A composição da reivindicação 14, onde os anticorpos monoclonais são heteróloga.

18. A composição da reivindicação 14, onde os anticorpos heterólogos são criados em uma cabra.

19. A composição da reivindicação 14, onde os anticorpos heterólogos são anticorpos de cabra anti-retrovirais.

20. A composição da reivindicação 14, onde os anticorpos são anticorpos policlonais heteróloga levantado em uma cabra grávida e são isoladas de leite de cabra.

21. A composição da reivindicação 14, onde o antígeno é um calor matou vírus imunossupressores humana.
22. A composição da reivindicação 14, onde o antígeno é um calor matou vírus símio imunossupressores.
23. A composição da reivindicação 14, onde o antígeno é um patógeno quimicamente inativada imunossupressores.
24. A composição da reivindicação 14, onde a transportadora está em solução salina.
25. A composição da reivindicação 14, onde o antígeno é um patógeno atenuado imunossupressores.
26. A composição da reivindicação 14, onde o antígeno está isolado do paciente a ser tratado com a composição e os anticorpos heterólogos são levantadas contra o que isolam específica.
27. Um método de vacinação de um hospedeiro contra o patógeno imunossupressores, que método compreende a administração ao referido montante hospedar um efetivo de um antígeno atenuado a partir de um patógeno imunossupressores e anticorpos heterólogos como definido na reivindicação 1.
28. O método da reivindicação 27, onde os anticorpos heterólogos são policlonais.
29. O método da reivindicação 27, onde os anticorpos monoclonais são heteróloga.
30. O método da reivindicação 27, onde os anticorpos heterólogos são criados em uma cabra.
31. O método da reivindicação 27, onde os anticorpos heterólogos são anticorpos de cabra anti-retrovirais.
32. O método da reivindicação 27, onde os anticorpos são anticorpos policlonais heteróloga levantado em uma cabra grávida e são isoladas de leite de cabra.
33. O método da reivindicação 28, onde o antígeno é um calor matou vírus imunossupressores humana.
34. O método da reivindicação 29, onde o antígeno é um calor matou vírus símio imunossupressores.
35. O método da reivindicação 29, onde o antígeno é um patógeno quimicamente inativada imunossupressores.
36. O método da reivindicação 29, onde a transportadora está em solução salina.

37. O método da reivindicação 29, onde o antígeno é um patógeno atenuado imunossupressores.
38. O método da reivindicação 29, onde o antígeno está isolado do paciente a ser tratado com a composição e os anticorpos heterólogos são levantadas contra o que isolam específica.
39. Um método de imunomodulação compreendendo as etapas de: isolar o agente etiológico imunossupressora de um hospedeiro imunossuprimido, purificando o agente etiológico imunossupressora; vacinar um animal barreiras entre espécies com o agente etiológico purificado imunossupressora; purificação de anticorpos específicos xenotypic do animal para o etiológico imunossupressores agente, e mistura agente etiológico inativado immunosuppressive com os anticorpos purificados xenotypic para produzir um inoculante.
40. O método da reivindicação 39, que inclui ainda a etapa de inoculação do hospedeiro imunossuprimido com o inoculante.
41. O método da reivindicação 39, onde os anticorpos heterólogos são policlonais.
42. O método da reivindicação 39, onde os anticorpos heterólogos são criados em uma cabra.
43. O método da reivindicação 39, onde os anticorpos heterólogos são anticorpos de cabra anti-retrovirais.
44. O método da reivindicação 39, onde os anticorpos são anticorpos policlonais heteróloga levantado em uma cabra grávida e são isoladas de leite de cabra.
45. O método da reivindicação 39, onde o agente etiológico é um imunossupressor mortas pelo calor humano do vírus imunossupressores.
46. O método da reivindicação 39, onde o agente etiológico é um imunossupressor calor matou vírus símio imunossupressores.
47. O método da reivindicação 39, onde o agente etiológico é um patógeno immunosuppressive quimicamente inativada imunossupressores.
- Descrição

TÉCNICO DE INVENÇÃO ARQUIVADOS

[0001] Esta invenção no campo da biologia celular, fisiologia e medicina refere-se a composições bioativas contendo uma combinação de antígenos e anticorpos heterólogos para produzir uma composição imunomoduladores para o uso no tratamento de infecções imunossupressores.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[] 0002 Sem limitar o âmbito de aplicação da invenção, o fundo é descrito em conexão com os vírus imunossuppressores, por exemplo, SIV e HIV, por exemplo.

[0003] imunodeficiência adquirida (AIDS) é reconhecida como uma epidemia em várias regiões do mundo, incluindo os Estados Unidos. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV-1), um retrovírus, tem sido identificada como a causa etiológica da doença. HIV-1 foi identificado previamente como Human T-Cell vírus linfotrópico tipo III (HTLV-III e Lymphadenopathy Associated Virus (LAV). Até o momento, dois vírus relacionados, mas distintos do HIV-2 e HIV-3, foram identificados. HIV-2 está intimamente relacionado com Simian Immunodeficiency Virus (SIV-mac), que causa uma doença semelhante à AIDS em macacos. alinhamentos das seqüências de nucleotídeos do HIV-2 e SIV revelam uma considerável homologia entre o HIV-2 e na SIC-mac. Estes dois vírus compartilham aproximadamente 75% de homologia de seqüência de nucleotídeos em geral, mas ambos são apenas remotamente relacionados com o HIV-1, com aproximadamente 40% de homologia. Sub-cepas de HIV-1, HIV-2 e HIV-3 foram identificados. Todas as cepas e sub -cepas podem ser consultados separadamente, HIV-1, HIV-2 e HIV-3 foram identificados. Todas as amostras e sub-cepas podem ser consultados separadamente, HIV-1, HIV-2 e HIV-3 e seus sub- estirpes podem causar supressão imunológica em seres humanos.

[0004] Os grupos de alto risco de infecção pelo HIV incluem homens homossexuais e bissexuais e os abusadores de drogas injetáveis. Antes do advento dos reagentes que fizeram rastreio em larga escala para detecção de anticorpos HIV disponíveis, os grupos de alto risco incluídos receptores de transfusão de sangue total. Outros previsível grupos de alto risco são as mulheres inseminadas artificialmente com esperma de doadores infectados, parceiros sexuais de pessoas infectadas com o HIV, os receptores de órgãos e fetos em mulheres infectadas pelo HIV. Evidências indicam que o HIV é transmitido via heterossexual.

[0005] Atualmente, as terapias em uso são geralmente limitados a esquemas projetados para tratar as infecções oportunistas e neoplasias associadas à SIDA e suas doenças associadas e para o objectivo do ciclo replicativo do vírus. muito poucos tratamentos estão disponíveis, no entanto, que ligam o HIV, a causa subjacente da AIDS, uma doença fatal. Entre as drogas antivirais conhecidas e anti-retrovirais, que acredita-se apenas diminuir a replicação viral e que não cura a doença, são azidothymidine (AZT), interferon alfa, interferon gama, e azimexon isopinosine.

[0006] Remissão dos sarcomas de Kaposi alguns foram relatados após o tratamento com interferão alfa, mas outros medicamentos antivirais não têm se mostrado eficazes contra as infecções pelo HIV. Imunomoduladores, como a cimetidina ea interleucina-2, que se destinam a estimular as células T ea atividade das células matadoras naturais, também têm sido relatados como úteis no tratamento da AIDS. Afirmções semelhantes também foram feitas em conexão com a indometacina, um anti-inflamatório e inibidor de prostaglandina. Em resumo, os métodos atuais para o tratamento de indivíduos infectados com HIV são poucas e ineficazes.

[0007] Para além do HIV, uma série de doenças infecciosas são causadas por microrganismos patogénicos virulentos imunossupressores. Estes estados de doença são frequentemente acompanhadas de outras infecções oportunistas e / ou doenças devido ao comprometimento do sistema imunológico dos pacientes afetados.

[0008] Não há novas evidências de que novas epidemias estão surgindo em todo os países industrializados, em desenvolvimento e países em transição do mundo. Por exemplo, na África do Sul, sozinho, os danos causados pelo HIV no confirmada pela constatação de que mais de 14% de seus quase 40 milhões de cidadãos estão infectados com o HIV. Em 2010, a taxa de infecção na África do Sul deve chegar a 25%. Em outras partes do mundo, a expectativa de vida da população adulta é esperada queda de 10 a 15 anos até o ano de 2010. A devastação humana, dor, sofrimento e finalmente a morte das vítimas estão ocorrendo em taxas ímpar na história do homem.

Hoje [0009], as taxas de casos notificados de infecções por HIV estão aumentando em proporções geométricas e tratamentos clínicos representam melhorias marginais na gestão dos cuidados de saúde nesta área. A rápida disseminação da infecção pelo HIV está fora de controle. A menos que tratamentos melhorados são encontrados, as perspectivas futuras para o estado de saúde do mundo é sombrio.

[0010] Para além dos genes que codificam as proteínas estruturais (capsídeo do vírion e glicoproteínas do envelope viral) e as enzimas necessárias para a síntese e integração proviral comum a todos os retrovírus, o HIV e genes codificam SIV que regulam a replicação do vírus, bem como genes que codificam proteínas de função ainda desconhecida. A única diferença notável nas organizações genética do HIV e SIV reside no quadro de leitura aberto denominado VPX, que é ausente em pacientes HIV-1 e vpu em HIV-1 mas não no HIV-2 e SIV. Estes vírus são trópico e citopático positivo para CD4 linfócitos-T. Um grande número de estudos têm indicado que as células CD4 funcionar como uma incubadora para a replicação viral.

[0011] Alguns sucesso terapêutico tem sido observado após tratamento intravenoso da imunoglobulina de crianças infectadas pelo HIV (Clavelli, et al. *Pediatr. Infec. Dis.* 5:552-557 (1986)). Foi proposto que este tratamento pode ser especialmente benéfico para as crianças infectadas pelo HIV. Essas crianças apresentam uma maior susceptibilidade a infecções bacterianas e virais, devido a ambos os efeitos destrutivos da infecção VIH-1 e porque as crianças possuem um sistema imunológico imaturo. Específicos anti-HIV-1 anticorpos podem ter efeito protetor contra a infecção. Passivo administração de imunoglobulina de assintomáticos, HIV-1 soropositivos, conduziu a uma melhoria temporária clínica nestes indivíduos (Wendler, et al, *AIDS Res. And Hum. Retroviruses* 3:177 (1987) e Rank, et al. *Clin.Exp. Immunol.* 69:231 (1987)). Outro estudo mostrou que crianças nascidas de mães HIV-1 positivos tinham menos probabilidade de estar infectado com HIV-1 se possuía soro com atividade neutralizante alta (Broliden, et al. *AIDS* 3:577 (1989)).

[0012] Estes estudos indicam que a presença de anticorpos maternos podem conferir proteção ao passado de mãe para filho. Transfusão de soro de HIV-1 indivíduos infectados, contudo, não

é viável em grande escala a partir de uma visão logística. Além disso, é provável que tenha ampla aplicação como um conjunto de sub-amostras foram identificadas que evade vigilância imunológica.

[Fonte 0013] Uma das imunoglobulinas de proteção ao HIV-1 doentes infectados é de indivíduos já infectados. A utilização de soros humanos de indivíduos infectados carrega consigo o risco evidente de infecção adicional para pacientes infectados e trabalhadores da saúde. Além disso, a imunoglobulina podem conter partículas de vírus infecciosos que podem ser tratados para as populações, o que complica a produção de soros, em última instância, se não a terapia do paciente.

Resumo da invenção

[0014] A invenção assunto diz respeito, em um aspecto, a composição farmacêutica contendo como ingredientes ativos ^o (1) reativo com anticorpos heterólogos um organismo patogênicos, como vírus, bactérias, fungos, veneno, pólen e outros, para que o Os anticorpos são específicos ou reação cruzada, e (2), o antígeno ao qual a antígenos heterólogos são específicas ou a que reagem de forma cruzada. Os anticorpos reativos ou reação cruzada pode ser policlonal ou monoclonal. A invenção atual é baseada no reconhecimento de que os anticorpos naturais reagem ou reagem de forma cruzada com os anticorpos heterólogos. Por anticorpos heterólogos, o que significa que os anticorpos são provenientes de uma fonte diferente do host de destino ou do sistema imunológico.

[0015] Como exemplo da produção de anticorpos reativos patogênicos, anti-HIV soro policlonal foi produzido pela imunizar um animal com HIV lisado viral, ou seja, purificada ou semi-purificada de componentes do vírus vivo ou inativado. Alternativamente, o DNA isolado do vírus HIV pode ser usado para produzir o antígeno recombinante do HIV por meio de métodos. Uma variedade de animais podem ser imunizados com essa ratos lisado inclusive, coelhos, cavalos, vacas, burros, ovelhas, porcos, humanos, macacos e primatas (inclusive humanos) para produzir os anticorpos heterólogos. Quando as espécies de cruzamento, o termo é usado como heteróloga os anticorpos são provenientes de uma fonte diferente. A transferência passiva de anticorpos xenogênica tem sido muito utilizado no caso de mãe Rh díspares e filho sob a forma de RhoGam.RTM .. O problema com a transferência de anticorpos xenogênica, porém, é que o anfitrião pode desenvolver uma forte resposta imune aos anticorpos transferidos.

[0016] Historicamente, foi expressamente reconhecido que, em pacientes com sistema imunológico normal, seria contra-indicada para a imunização de grandes proteínas estranhas, tais como complexos xenogênica antígeno-anticorpo. Na maioria dos casos, seria contra-indicado para oferecer imunidade passiva com anticorpos xenogênicos, como uma forte resposta imune, normalmente, seria montada contra os anticorpos. No entanto, o sistema por causa das similaridades entre o bode imunológico e do sistema imunológico humano, a inoculação de um ser humano com um sistema imunológico normal com anticorpos de cabra não vai resultar em graves reações imunológicas complexas habitualmente antecipado com outras proteínas animais estrangeiros. A presente invenção baseia-se no reconhecimento de

que os pacientes imuno-suprimidos que estão a receber a inoculação da presente invenção não têm sistema imunológico normal. De fato, as composições e método da presente invenção são projetados para ativar o sistema imune do hospedeiro natural e ativando respostas imunes adquiridas.

[0017] Os seres humanos, outros primatas e caprinos podem ser utilizados para produzir anticorpos para uso com a presente invenção, com cabras de ser um animal muito útil para esta finalidade. A discussão que se segue centra-se no bode. O ingrediente de anticorpos presentes nas composições bioativas da presente invenção pode ser de origem cabra macho ou fêmea. Em uma modalidade desta invenção, anti-HIV-1 anticorpos são produzidos pela administração de uma cabra HIV-1 proteína codificada em quantidade suficiente para estimular uma resposta imune. A proteína do HIV-1 codificado pode ser purificado a partir de um lisado de HIV-1 células infectadas ou que podem ser produzidos por métodos de recombinação.

[0018] Os anticorpos de cabra produzido como aqui descritos podem ser formuladas de acordo com esta invenção de uma composição para inibição da replicação viral in vitro ou in vivo do sistema biológico. A eficácia inibitória razoavelmente sugere a sua administração como uma imunoterapia para os seres humanos infectados pelo vírus HIV-1, ou vírus relacionados.

[0019] Mais particularmente, a presente invenção é direcionada a uma composição immunostimulatory ou vacina para estimular a resposta imune em imunossuprimido, que inclui heteróloga anticorpos específicos para um antígeno. Os anticorpos heterólogos forma um complexo com o antígeno. Além disso, o complexo antígeno-anticorpo heterólogo pode ser misturado com um veículo farmacologicamente aceitável. Em particular, as bases da composição immunostimulatory é baseado na constatação de que as vacinas e as terapias atuais não conseguem resolver a imunossupressão dos indivíduos afetados por um patógeno imunossupressores. Na verdade, a presente invenção baseia-se no reconhecimento contra-intuitivo que o paciente imunodeprimido é incapaz de montar uma resposta imune específica usando T imunidade mediada por células. Ao fornecer o antígeno específico que está causando a doença infecciosa em um morto ou atenuado formulário com anticorpos heterólogos, o sistema imune do hospedeiro é capaz de reconhecer os anticorpos heterólogos e montar uma resposta imune que coordenou o processo anti-anticorpo eo anti- antígeno resposta do hospedeiro.

DESCRIÇÃO SUMÁRIA DAS DESENHOS

[0020] Para uma compreensão mais completa das características e vantagens da presente invenção, a referência é feita agora com a descrição detalhada da invenção, juntamente com os dados de acompanhamento em que os Algarismos correspondentes a diferentes valores referem-se as partes correspondentes, em que:

[FIG 0021]. 1 é um gráfico que descreve a inibição da infecção pelo SIV expressa como o número de sites de fusão em células CEMx174 por várias diluições de soro de cabra anti-SIV ao longo do tempo;

[FIG 0022]. 2 é um gráfico que descreve a inibição da infecção pelo SIV expressa como o número de sites de fusão em células CEMx174 por várias diluições de soro de cabra anti-SIV no 2º dia pós-infecção contra um soro controle normal e

[FIG 0023]. 3 é um gráfico que descreve a inibição da infecção pelo SIV expressa como o número de sites de fusão em células CEMx174 por 1:20 e 1:80 diluições de soro de cabra anti-SIV ao longo do tempo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0024] Enquanto o fabrico e utilização de diversas incorporações da presente invenção são discutidos em detalhe abaixo, deve ser apreciado que a presente invenção fornece muitos conceitos aplicáveis inventivo, que podem ser incorporados em uma ampla variedade de contextos específicos. As incorporações específicas discutidas aqui são meramente ilustrativas de formas específicas de fazer e utilizar a invenção e não delimitar o âmbito de aplicação da invenção.

Atividade do anticorpo heterólogo reação cruzada

[0025] Um animal imunocompetente irá produzir uma resposta imunológica a uma proteína estranha. A resposta imunológica à proteína estranha previsivelmente compreende tanto humoral (anticorpos) e celular (linfócitos e fagócitos) fatores imunológicos. A resposta humoral produz anticorpos que incluem, mas não estão limitados a, IgM, IgG e IgA. Os anticorpos produzidos podem ser de duas classes: (a) um anticorpo de neutralização, ou seja, não é um anticorpo que exigem o complemento do sistema para a destruição celular ou viral, e (b) um complemento de fixação de anticorpos.

[0026] A prática de utilizar vacinas como uma técnica para a aquisição de imunidade ocorreu pelo menos desde 1700, quando Edward Jenner reconhecida pela primeira vez a correlação entre a varíola bovina ea diminuição da virulência do vírus da varíola virológico da população de milkmaid.

[0027] A este acontecimento histórico, em 1798, Jenner inoculou um vírus cowpox viver em um menino imunológico saudável, e após inoculação subsequente da criança com o vírus da varíola ao vivo, a criança não desenvolver varíola risco de vida. Neste caso, a membrana exterior do vírus da varíola era tão semelhante ao vírus da varíola que o sistema imunológico do corpo não poderia diferenciar as duas, portanto, anticorpos produzidos contra o vírus da varíola bovina administrada a um ser humano também pode reagir contra a invasão do vírus da varíola. Este método exigiu a administração direta de um vírus para os seres humanos, disse que o vírus capazes de causar doenças em bovinos, mas não em humanos.

[0028] Tem sido encontrado agora que a neutralização viral ou lise bacteriana por anticorpos desenvolvidos em um mamífero após exposição ao vírus ou bactérias, respectivamente, podem ser administradas a um outro mamífero para fornecer o tratamento para a repressão

ou prevenção de infecções causadas por exposição direta ao vírus ou bactérias.

animais [0029] Superior tem, por evolução, criou vários meios muito eficazes de defesa contra os micróbios que envolvem o sistema imunológico. bactérias invasoras são rapidamente identificados, através de complemento e opsonização imunoglobulina, phagocytosed e destruído pelo sistema imune celular e glóbulos brancos (neutrófilos e macrophges). Globulinas são essencialmente anticorpos perfeito da natureza. Complementar, disponível como uma proteína precursora que é ativado pela presença do microorganismo e globulinas, também em função de atividade antibacteriana. Opsonização de organismos estrangeiros na componente de memória do sistema imunológico. Após a exposição antigênica anterior, o sistema imunológico produz uma série de globulinas ligadas ao casaco e neutralizar bactérias ou vírus para que eles sejam facilmente reconhecidos, fagocitados e destruídos por neutrófilos e macrófagos. proteínas dos Negócios Estrangeiros dos organismos invasores também estimular uma resposta imune humoral que ao longo de um período de tempo (3-6 semanas) amplia o número de células destinadas a reconhecer e destruir invasores específicos. Tabelas 1 e 2 apresentam as funções antimicrobiana de imunoglobulinas e as propriedades metabólicas de imunoglobulinas.

1TABLE uma FUNÇÕES ANTIMICROBIANA lise bacteriana 1 (requer complemento) 2 Opsonização (reforçada pelo complemento) 3 neutralização de toxinas 4 de neutralização viral (pode ser aumentada pelo complemento) 5 medeia Antibody Dependent citotoxicidade mediada por células (ADCC) 6 atividade sinérgica com os antibióticos

[0030]

2TABLE 2 METABÓLICA PROPRIEDADES de imunoglobulinas IgA IgD IgE IgG IgM nível sérico 989 200 100 0,008 3 médias (mg / dl) (intervalo) (600-1600) (60-300) (45-150) Piscina corpo Total 1030 210 36 1,1 0,01 Síntese taxa de 36 28 2,2 0,4 0,004 meia vida Plasma 21 5,9 5,1 2,8 2,4 taxa de rotatividade Fractional 24,0 6,9 10,6 37,0 72,0 fração para cada classe de plasma significa 0,52 0,55 0,74 0,75 0,51

[0031] A fração representa a parte das imunoglobulinas totais de cada classe que é encontrada no plasma humano.

[0032] Host respostas são iniciadas somente após as substâncias estranhas, tais como bactérias, fungos, protozoários, parasitas ou vírus que já possuem tecidos colonizados e estão começando a melhorar as suas próprias defesas (mascaramento antígeno, replicação do biofilme, as toxinas). As estratégias de defesa do hospedeiro requerem tempo para atingir o pico de respostas. Durante este período, infecção grave, podem ser estabelecidas, especialmente em pacientes imunocomprometidos. A presença de danos nos tecidos e corpos estranhos limiars mais baixos de infecção e diminui a resposta eficaz, portanto, o agente estrangeiro é neutralizada ou revestidos por anticorpos simultaneamente. A atividade complementar seria sinérgicamente otimizar a eficácia antipatogênico das composições bioativas da presente invenção.

[0033] As bactérias contempladas no âmbito da presente invenção inclui *Salmonella typhi*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella boydii*, *E. Coli*, vibrião da cólera, o Grupo D-2, o Grupo E, o Grupo G, Grupo I, Grupo 1, *Listeria*, *Erysipelothrix*, *Mycobacterium* Aeróbias *Actinomycetales* patogênicos, *Enterobacteriaceae* *Vibrio*, *Pseudomonas*, *Plesiomonas*, *Helicobacter*, *succinogenes* W., *Acineto* spp bactéria., *Flavobacterium*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Brucella*, *Haemophilus*, *Bordetella*, micoplasmas, *Gardnerella*, *Streptobacillus*, *Spirillum*, *Calymmatobacterium*, *Clostridium*, *Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira* Anaeróbias Gram-negativas, incluindo bactérias bacilos e cocos anaeróbios gram-positivos nonsporeforming-bacilos e cocos, *Yersinia*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Aerococcus*, *Planococcus*, *Stomatococcus*, *Micrococcus*, *Lactococcus*, *Gernella*, *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Bacillus*, *Neisseria*, *Branhamella*, *Coryne* bactéria *Campylobacter*, *haemolyticum* *Arcanbacterium*, *Rhodococcus* spp., *Rhodococcus*, Grupo A-4.

[0034] incluiu também são resistentes ou não resistentes bactérias selecionadas do grupo consistindo essencialmente de *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella* sp., *Bacteroides* sp., *Enterococos*, *Proteus* sp., *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp., *Pseudomonas* sp., *Neisseria* sp., *Pedptostreptococcus* sp. sp *Fusobaterium*., *Actinomyces* sp., *Mycobacterium* sp., *Listeria* spp., *Corynebacterium* sp. sp *Propriobacterium*. *Actinobacillus* sp. sp *Aerobacter*., *Borrelia*., *Campylobacter* sp. *Cytophaga* sp., *Pasteurella* sp., *Clostridium* sp., *Enterobacter aerogenes* *Peptococcus* sp., *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Actinomyces* sp., *Campylobacter fetus*, e *pneumophila* *Legionella*, tensão ampicilina-resistentes de *S. aureus* e *methicillien-resistaant* tensão de *S. aureus*.

[0035] O vírus contempladas no âmbito da presente invenção incluem a hepatite A, hepatite B, hepatite C, vírus varicela-zoster, rotavírus, vírus da poliomielite, vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus herpes simplex tipo 1, retrovírus humano, herpes simplex tipo 2, o vírus Ebola, citomegalo vírus, vírus Herpes Simplex, citomegalovírus humano, Vírus Varicela-Zoster, Poxvirus, vírus Influenza, vírus Parainfluenze, vírus sincicial respiratório, rinovírus, coronavírus, adenovírus, vírus do sarampo, vírus da caxumba, rubéola, dos Parvoviruses, arbovírus, vírus da Raiva, Enterovírus, reoviruses, vírus que causam gastroenterite Vírus da Hepatite, filoviruses, arenavírus, papilomavírus, Polymaviruses, Immonodeficiency vírus humanos, Human Retroviruses, encefalopatas espongiiformes, amyotropic Lacteral Esclerose e esclerose múltipla.

[0036] Na última década, imunoglobulina intravenosa (IVIG) tornaram-se um regime de tratamento importante para infecções bacterianas e virais e de estados de imunodeficiência primária e secundária. Por exemplo, Buckley, et al. *New Eng. J. Med.* 325:110-117 (1991), descrevem o uso de imunoglobulina intravenosa no tratamento de doenças de imunodeficiência e Cometta, et al. *New Eng. J. Med.* 327:234-239 (1992), descrevem que a administração profilática intravenosa de imunoglobulina standard e núcleo lipopolissacarídeo imunoglobulina em pacientes com alto risco de infecção pós-cirúrgica. IVIGs são preparados a partir do pool de plasmas de grande número de doadores, e tendem a ter uma ampla representação de anticorpos. Especificamente, agrupados polivalente globulinas geralmente contêm anticorpos humanos para agentes patogênicos onipresente como *H. influenza* tipo b, pneumococos, estafilococos, difteria, tétano, vírus respiratório sincicial (RSV), sarampo,

citomegalovírus (CMV) e vírus varicela zoster. concentrações de anticorpos de lote para lote e de fabricante para fabricante geralmente variam de duas a quatro vezes, quando medido por antitbody ensaios de ligação. No entanto, os ensaios funcionais, muitas vezes mostram muito maior para variações muito como fazer as concentrações de anticorpos contra patógenos menos comuns (ver, Siber, et al. "Uso de imunoglobulinas na prevenção e no tratamento de infecções", atual Clínica Tópicos em Doenças Infecciosas, JS Remington, Swartz MM, eds., Blackwell Scientific Boston, 12:208-257 (1992).

[0037] A IGEV tem sido relatada a ser benéfico para mais de trinta e cinco doenças produzidas por mecanismos imunopatológicos. A imunização passiva depende da presença de altos títulos de anticorpos e consistente aos respectivos patógenos em cada preparação.

[0038] As infecções nosocomiais são derivados do hospital ou clínica, e também são um problema sério. Especificamente, as bactérias e vírus presentes no hospital ou clínica podem infectar um paciente a recuperar e colocar o paciente em risco ou prolongar o período de recuperação. Um paciente fatores de risco para infecção hospitalar pode ser intrínsecos, como a susceptibilidade à infecção devido à imunossupressão, ou extrínsecos, tais como invasoras intervenções médicas (por exemplo, a cirurgia ou a utilização de dispositivos médicos como cateteres, ventiladores, etc.)

[0039] O *Staphylococcus aureus* é uma importante causa de infecção nosocomial, especialmente pneumonia nosocomial, infecção da ferida operatória e infecções da corrente sanguínea (Panlilio, et al. *Infect. Cont. Hosp. Epidemiol.* 13:582-586 (1992). Outros patógenos comumente associada à infecção nosocomial incluem, mas não estão limitados a, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus supp.*, *supp Enterobacter.*, estafilococos coagulase-negativos (CNS) e *Candida albicans* (Emori, et al. *Am. J. Med.* 91: (Suppl 3B) 289S-293S (1991). hospitais e clínicas normalmente utilizam procedimentos de esterilização rigorosa e uso de antibióticos como a meticilina, oxacilina, e combater nafcillinio virulentas bactérias patogênicas. No entanto, as infecções hospitalares ainda ocorrem em grande número e são esperados aumentar com o envelhecimento da população.

[0040] O uso de imunoglobulina intravenosa para prevenir infecções hospitalares tem sido discutida em Siber, *New Eng. J. Med.* 327:269-271 (1992). A imunização passiva contra infecções tem sido particularmente bem sucedida utilizando imunoglobulinas contendo anticorpos específicos para o tétano, hepatite B, raiva, varicela, e CMV. No entanto, relata-se que há um benefício incompatível de utilizar as imunoglobulinas intravenosa para prevenir infecções hospitalares.