



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 077**

51 Int. Cl.:  
**A61K 38/13** (2006.01)  
**A61P 37/06** (2006.01)  
**A61K 31/395** (2006.01)  
**A61K 31/365** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00927193 .3**  
96 Fecha de presentación : **10.05.2000**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1181034**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2002**

54 Título: **Combinaciones de agentes inmunosupresores para el tratamiento o la prevención del rechazo de injertos.**

30 Prioridad: **10.05.1999 GB 9910835**  
**27.10.1999 GB 9925443**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.11.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.11.2010**

73 Titular/es: **Paolo Brenner**  
**Dr.-Rehm-Strasse 53**  
**82061 Neuried, DE**

72 Inventor/es: **Friend, Peter, John;**  
**Schuurman, Hendrik, J.;**  
**Brenner, Paolo;**  
**Taccard, Guy;**  
**Wallwork, John;**  
**Richard, Francoise;**  
**Cozzi, Emanuele, Luigi, Maria y**  
**White, David, James, Graham**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 348 077 T3

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).

## COMBINACIONES DE AGENTES INMUNOSUPRESORES PARA EL TRATAMIENTO O LA PREVENCIÓN DEL RECHAZO DE INJERTOS

### Descripción

5 La presente invención se refiere a ciertas composiciones farmacéuticas nuevas que comprenden combinaciones de agentes inmunosupresores y particularmente el uso de dichas composiciones para el tratamiento o la prevención del rechazo del xenotrasplante y terapias nuevas para facilitar el trasplante de tejidos u órganos xenogénicos a seres humanos y para promover  
10 la supervivencia a largo plazo de dichos tejidos u órganos.

Para que el xenotrasplante presente un tratamiento clínicamente viable para la enfermedad de órganos, es necesario tratar o prevenir eficazmente el rechazo agudo y crónico de los órganos donantes. Los tratamientos eficaces tienen que inhibir las células T, y también el rechazo mediado por células B o  
15 mediado por anticuerpos.

No obstante, un problema asociado con compuestos combinados que suprimen las células T así como compuestos que actúan en contra del rechazo mediado por células B o el rechazo mediado por anticuerpos es la interacción farmacocinética potencial e impredecible de los compuestos que pueden  
20 influenciar en la toxicidad o la inmunosupresión de la combinación.

El documento US 5 651 968 describe la extracción extracorpórea de anticuerpos preformados para diversos xenoantígenos de carbohidratos identificados y los regímenes de inmunosupresión convencionales usando agentes inmunosupresores tales como ciclosporina, metil prednisolona y  
25 azatioprina.

La publicación de Waterworth *et al.*, Life-supporting Pig-to-baboon Heart Xenotransplantation, The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol, 17, N° 12, páginas 1201-1207, se refiere a la prevención del rechazo del xenoinjerto hiperagudo por el uso de cerdos donadores transgénicos hDAF y el uso de  
30 ciclosporina, metil prednisolona y ciclofosfamida. La inmunoadsorción no se menciona en este documento.

La publicación Leventhal *et al.*, Removal of baboon and human antiporcine IgG and IgM natural antibodies by immunoabsorption, Transplantation 1995, Vol. 5, N° 2, páginas 294-300, describe la aplicación de  
35 la inmunoadsorción Ig-Therabsorb para la extracción de anticuerpos

xenorreactivos de la sangre de un receptor y el uso de ciclofosfamida y metil prednisolona como inmunosupresores.

Sorprendentemente, el solicitante ha descubierto que las composiciones farmacéuticas que comprenden una cierta combinación de compuestos  
5 inmunosupresores presentan una buena tolerancia mientras que al mismo tiempo presentan una supervivencia prolongada del xenoinjerto de los órganos donantes, pocos episodios de rechazo y un buen funcionamiento del injerto.

La invención proporciona, en un aspecto, un método de tratamiento o  
10 prevención del rechazo de los xenoinjertos que comprende la administración de al menos dos compuestos inmunosupresores seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en (a) inhibidores de la transcripción de IL-2 y (b) compuestos inmunosupresores que inmunosuprimen el rechazo de xenoinjertos mediado por células B o mediado por anticuerpos.

Tal y como se usa en el presente documento, incluyendo las  
15 reivindicaciones, las combinaciones de los agentes inmunosupresores cubren la administración de los agentes para uso simultáneo, separado o secuencial. De esa manera, por ejemplo, pueden estar en un paquete o en un blíster.

El término "inhibidor de la transcripción de IL-2" se refiere a compuestos  
20 inmunosupresores cuya actividad inmunosupresora deriva principalmente o de manera significativa de su inhibición directa o indirecta de la transcripción del gen de IL-2, por ejemplo, corticoesteroides, ascomicinas y ciclosporinas, FK506 y sus diversos derivados y análogos.

La ciclosporina (también conocida como ciclosporina A) es un  
25 endecapéptido cíclico inmunosupresor. Su estructura se describe, por ejemplo, en el Merck Index, 11<sup>a</sup> edición; Merck & Co. Inc., Rahway, Nueva Jersey, Estados Unidos (1989) bajo la enumeración 2759. Las formulaciones de ciclosporina están disponibles en el mercado con la marca comercial SANDIMMUN o SANDIMMUNE y una formulación preconcentrada de microemulsión de ciclosporina se comercializa con la marca NEORAL u  
30 OPTORAL.

Los compuestos inmunosupresores que inmunosuprimen el rechazo  
mediado por células B o mediado por anticuerpos de xenoinjertos incluyen rapamicina y/o derivados de la misma incluyendo 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina o análogos de la miriocina tales como 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)-etil]-1,3-propanodiol o ácido micofenólico (MPA) o sales farmacéuticamente  
35

aceptables de los mismos o ciclofosfamida.

La sal sódica de MPA se conoce y se describe en la solicitud de patente de N° de publicación WO 97/38689. Aún más preferida es una sal sódica de MPA en forma de una formulación como se describe en el documento US  
5 6.025.391.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención actúan de manera sinérgica, es decir, el efecto inmunosupresor de la combinación de los compuestos es mayor que el aditivo. Esto tienen la ventaja de que pueden usarse dosis relativamente bajas de cada compuesto en las composiciones  
10 farmacéuticas. La sinergia se puede calcular de acuerdo con el método descrito en Berenbaum, Clin. Exp. Immunol. (1977) 28:1.

Las indicaciones para las que las composiciones farmacéuticas son útiles son condiciones asociadas con, u ocasionales a, el rechazo del trasplante, por ejemplo el tratamiento (incluyendo la mejora, reducción,  
15 eliminación o cura de la etiología o los síntomas) o la prevención (incluyendo la restricción sustancial o completa, la profilaxis o la evasión) del rechazo del xenoinjerto, incluyendo el rechazo agudo y el crónico de un órgano cuando el donante del órgano es de una especie diferente a la del receptor, muy especialmente un rechazo mediado por células B o un rechazo mediado por  
20 anticuerpos.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de una composición farmacéutica que comprende compuestos seleccionados de un grupo constituido por (a) un inhibidor de transcripción de IL-2 y (b) compuestos inmunosupresores que inmunosuprimen rechazos de los xenoinjertos mediados  
25 por células B y mediados por anticuerpos, en el tratamiento de una afección descrita anteriormente en el presente documento.

Más particularmente la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica que comprende una composición de los compuestos inmunosupresores

- 30 - ciclosporina (ciclosporina A),
- ciclofosfamida (Cyp),
- la sal sódica de ácido micofenólico (MPA-Na),
- prednisolona
- y
- 35 - metilprednisolona,

en la fabricación de un medicamento para suprimir el rechazo de un xenoinjerto de un transgénico de cerdo para hDAF en un receptor humano que se haya sometido y haya de someterse a una extracción extracorpórea de al menos anticuerpos xenorreactivos preformados de su sangre usando una columna  
5 inmunoabsorbente que adsorbe de manera selectiva IgM, IgG e IgA realizándose de manera preoperatoria y de manera posoperatoria.

En el presente documento, también, se describe un kit de partes que comprende la composición farmacéutica tal como se usa.

Las dosificaciones de los compuestos variarán dependiendo del  
10 individuo a tratarse, la vía de administración y la naturaleza y severidad de la afección a tratarse. Por ejemplo, en la prevención o en el tratamiento del rechazo del xenoinjerto, puede administrarse de manera adecuada una dosis inicial de aproximadamente 2 a 3 veces la dosis de mantenimiento aproximadamente de 4 a 12 horas antes del trasplante, seguida por una  
15 dosificación diaria de 2 a 3 veces la dosificación de mantenimiento de una a dos semanas, antes de disminuir de manera gradual la dosis a una tasa de aproximadamente el 5% por semana para alcanzar la dosis de mantenimiento.

La dosificación exacta de cada compuesto puede determinarse considerando los niveles de sangre terapéuticos particulares requeridos por  
20 cada compuesto. De esa manera, a través de una selección juiciosa de la dosificación de cada compuesto, sorprendentemente se ha descubierto que pueden formarse las composiciones farmacéuticas que son toleradas y que presentan una acción sinérgica en la supresión inmune.

En consecuencia, en otro aspecto de la invención se proporcionan unas  
25 composiciones farmacéuticas que comprenden (a) un inhibidor de transcripción de IL-2, en particular ciclosporina, que puede dispensarse a un paciente a una dosificación de manera que la concentración mínima en sangre a las 16 horas es por ejemplo hasta 1500 ng por ml, por ejemplo de 50 a 1000 ng por ml, por ejemplo hasta 500 ng por ml, por ejemplo de 50 a 500 ng por ml, más  
30 particularmente de 100 a 500 ng por ml, por ejemplo de 300 a 500 ng por ml y (b) un compuesto inmunosupresor que inmunosuprime para el rechazo de los xenoinjertos mediado por células B y mediado por anticuerpos que se dispensan al paciente a una dosificación de manera que la concentración mínima en sangre a las 16 horas es por ejemplo de 0,1 a 20, por ejemplo de  
35 0,1 a 10, por ejemplo de 1 a 10, preferiblemente de 3 a 6  $\mu\text{g}$  por ml del principio

activo o es por ejemplo de 1 a 90, por ejemplo de 5 a 50, por ejemplo de 10 a 35 ng por ml, más particularmente de 10 a 20 ng por ml.

5 En composiciones farmacéuticas particularmente preferidas, una sal particularmente aceptable de MPA, por ejemplo una sal sódica de MPA, puede dispensarse a un paciente a una dosificación de manera que la concentración mínima en sangre a las 16 horas de, por ejemplo ciclosporina es por ejemplo hasta 1500 ng por ml, por ejemplo de 50 a 1500, por ejemplo de 50 a 1000 ng por ml, por ejemplo hasta 500 ng por ml, por ejemplo de 50 a 500 ng por ml, más particularmente de 100 a 500 ng por ml, por ejemplo de 300 a 500 ng por ml.

10 Las concentraciones de sangre precedentes en el presente documento pueden determinarse de acuerdo con cualquier método conveniente conocido en la técnica. Por ejemplo, la sangre puede recogerse en depósitos cubiertos con EDTA y la detección de los niveles en sangre puede llevarse a cabo mediante, por ejemplo, radioinmunoensayo o mediante ELISA. La detección de MPA se lleva a cabo de manera adecuada tras la precipitación de proteínas usando acetonitrilo usado un método de HPLC con detección UV a 305 nm. De los datos recogidos de esta forma, las concentraciones mínimas en sangre pueden calcularse por métodos conocidos en la técnica.

15 20 Teniendo en cuenta las concentraciones mínimas indicadas anteriormente en el presente documento, el experto puede determinar esas dosificaciones que proporcionan una cantidad terapéutica del compuesto a un nivel que es tolerado y que muestra una acción sinérgica en la supresión inmune.

25 La relación de peso de los compuestos del componente de las composiciones farmacéuticas puede variar teniendo en cuenta las concentraciones mínimas en sangre deseadas indicadas anteriormente en el presente documento.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender combinaciones de (a) un inhibidor de la transcripción de IL-2 y (b) un compuesto inmunosupresor o compuestos que inmunosuprimen para el rechazo de los xenoinjertos mediado por células B y mediado por anticuerpos en una relación de peso por ejemplo de aproximadamente 1:50 a 1000:1, por ejemplo aproximadamente de 1:50 a 500:1, por ejemplo aproximadamente de 1:50 a 200:1, más particularmente de 1:2 a 50:1, por ejemplo 10:1. Cuando se emplea

más de un compuesto que inmunosuprime para el rechazo de los xenoinjertos mediado por células B o mediado por anticuerpos, por ejemplo en el caso de una triple combinación, el peso combinado de dichos compuestos inmunosupresores se refleja en la relación de peso mencionada anteriormente.

5           En una realización preferida una composición farmacéutica comprende sal sódica de MPA y ciclosporina en una relación de peso por ejemplo de aproximadamente 1:0,03 a aproximadamente 1:2, por ejemplo de aproximadamente 1:0,03 a aproximadamente 1:0,5.

10           Las dosificaciones denominadas anteriormente en el presente documento, se pueden suministrar a un paciente de cualquier forma conveniente, por ejemplo las dosificaciones individuales denominadas anteriormente en el presente documento pueden administrarse diariamente en 2 dosis divididas. Cualquier régimen puede usarse, a condición de que las cantidades terapéuticas de los compuestos individuales se suministren al  
15           paciente.

          En los grandes mamíferos, por ejemplo los seres humanos, una dosificación diaria indicada para sal sódica de MPA está en el intervalo de 0,5 a 2,0 g/día, por ejemplo aproximadamente 1,5 g/día, la ciclosporina está en el intervalo de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg por día,  
20           preferiblemente de 50 mg a 500 mg por día.

          La aplicación de la composición farmacéutica puede precederse por la administración de una terapia de inducción adecuada, elegida de cualquier terapia de inducción adecuada conocida en la técnica, por ejemplo un ciclo corto de ciclofosfamida, por ejemplo hasta 40 mg/kg, por ejemplo de 20 a 40  
25           mg/kg por día durante 4 días i.v. Es más, se puede administrar un ciclo de pauta descendente de esteroides, por ejemplo metilprednisolona a una concentración de 1 mg/kg el día uno con una pauta descendente hasta una línea basal de 0,2 mg/kg/día.

          Los compuestos descritos anteriormente en el presente documento  
30           pueden usarse en composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención en combinación libre o fija, preferiblemente en combinación libre. Por "libre" se entiende que cada compuesto se formula de manera separada en una forma farmacéutica individual. Por "fija" se entiende que los compuestos se formulan juntos en un vehículo. Como una realización adicional, las composiciones  
35           farmacéuticas pueden ser ambas libres y fijadas en las que dos o más

compuestos se pueden formular en un solo vehículo, mientras que un compuesto adicional de la composición farmacéutica puede formularse como una forma farmacéutica individual.

5 Cuando uno o más de los compuestos se formulan de manera separada, las formas farmacéuticas individuales pueden tomarse juntas o sustancialmente a la misma hora (por ejemplo en quince minutos o menos) de tal manera que, en el caso de la administración oral por ejemplo, dichos compuestos están presentes en el estómago simultáneamente.

10 La composición farmacéutica, de acuerdo con la invención, puede formularse en cualquier forma farmacéutica conveniente, los compuestos del componente estando en un vehículo único o formulados como formas farmacéuticas individuales como en una combinación libre, por ejemplo formas farmacéuticas orales, por ejemplo formas farmacéuticas orales sólidas o soluciones o dispersiones o en formas adecuadas para la administración  
15 intravenosa.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral de, por ejemplo ciclosporina, son emulsiones en buenas condiciones, microemulsiones, preconcentrados de una de ellas o dispersantes sólidos, especialmente preconcentrados de microemulsión de agua en aceite o microemulsiones de  
20 aceite en agua.

La ciclosporina puede formularse en cualquiera de las maneras conocidas en la técnica, en particular las formulaciones conocidas de preconcentrados de microemulsión de ciclosporina son particularmente adecuadas para usar en la presente invención.

25 La sal sódica de MPA puede formularse en cualquiera de las maneras descritas en el documento WO 97/38689, en particular como una forma farmacéutica oral sólida, por ejemplo una comprimido de revestimiento entérico.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son útiles  
30 como terapias en los tratamientos o la prevención del rechazo del xenoinjerto, incluyendo un rechazo agudo o crónico de un órgano de especies discordantes, por ejemplo, corazón, pulmón, combinado de corazón pulmón, hígado, riñón, células de los islotes, muy especialmente cuando el rechazo está mediado por células B o anticuerpos.

35 Mientras que las composiciones farmacéuticas son útiles en los

tratamientos como se establece en el párrafo precedente, no obstante, un obstáculo significativo en el tratamiento exitoso de pacientes con las composiciones farmacéuticas previamente mencionadas es la prevención o la mejora del rechazo hiperagudo.

5 El rechazo hiperagudo es la primera barrera inmunológica para el trasplante de un órgano donante de especies discordantes en seres humanos. Se produce cuando el sistema inmune del receptor ataca y destruye el órgano trasplantado, habitualmente en minutos o en un número de horas. El rechazo hiperagudo se produce en un xenoinjerto porque los seres humanos han  
10 preformado anticuerpos xenorreactivos que se unen al tejido del animal activando la cascada del complemento humano y ocasionando el daño del injerto. En consecuencia, los trasplantes de órganos de especies animales, tales como un cerdo, en seres humanos pueden no ser viables a no ser que estén disponibles tratamientos que previenen el rechazo hiperagudo.

15 Se conocen en la materia medios para la mejora del rechazo hiperagudos. Por ejemplo, órganos de transgénicos de cerdos para el factor acelerador del deterioro humano (hDAF) pueden no rechazarse de manera hiperaguda tras el trasplante en primates no humanos. De manera similar, también se conoce la extracción extracorpórea de xenoanticuerpos de la  
20 sangre del receptor en el tratamiento del rechazo hiperagudo, véase por ejemplo en la patente de Estados Unidos 5.817.528 o en la patente de Estados Unidos 5.651.968.

No obstante, mientras que el rechazo hiperagudo puede prevenirse de esta manera, los anticuerpos pueden, sin embargo, desencadenar un daño al  
25 órgano donante y por lo tanto comprometer al órgano conduciéndolo a un funcionamiento pobre temprano del injerto o un fallo prematuro del órgano a pesar de la administración de terapias inmunosupresoras.

El solicitante ya ha descubierto que la supervivencia a largo plazo del órgano donante transgénico puede mejorarse en un receptor que recibe  
30 tratamiento para la extracción de xenoanticuerpos extracorpóreamente así como recibiendo la terapia de fármacos inmunosupresora apropiada.

En consecuencia, se describe adicionalmente un método del tratamiento de un paciente necesitado de dicha terapia que comprende i) la exposición del fluido del cuerpo extraído de un receptor humano con un material  
35 xenoantigénico o anticuerpos mono o policlonales anti humanos u otro

anticuerpo adsorbente, que se une a un soporte sólido biocompatible, ii) la reintroducción del fluido corporal tratado en el receptor, y iii) el tratamiento del receptor con la terapia de un fármaco inmunosupresor que comprende una combinación de compuestos inmunosupresores.

5 Los métodos y los materiales para llevar a cabo las etapas i) y ii) anteriormente denominadas se conocen en la técnica y se describen ejemplos adecuados en la patente de Estados Unidos 5.817.528 o la patente de Estados Unidos 5.651.968 o en la solicitud internacional de publicación PCT EP98/02227.

10 De acuerdo con la invención, las etapas i) y ii) pueden llevarse a cabo usando una columna inmunosorbente inmunoabsorbiendo así selectivamente IgM, IgG y IgA, particularmente una columna Therasorb®.

La inmunoabsorción se lleva habitualmente a cabo de manera preoperatoria. No obstante, alternativamente o adicionalmente se puede usar  
15 de manera perioperatoria o de manera posoperatoria en paralelo con la terapia de fármaco inmunosupresor. Dicho uso posoperatorio puede usarse si durante el tratamiento se detecta un aumento de anticuerpos xenoespecíficos. El uso juicioso de las etapas i) y ii) de manera preoperatoria, de manera perioperatoria y/o de manera posoperatoria en paralelo con la terapia del fármaco  
20 inmunosupresor puede contribuir de manera significativa a la supervivencia a largo plazo de órganos donantes.

Además de la mejora del funcionamiento temprano del injerto, los tratamientos eficaces necesitan inhibir células T y también el rechazo mediado por células B o mediado por anticuerpos. En consecuencia, las terapias del  
25 fármaco inmunosupresor preferidas para usarse en la etapa iii) comprenden cualquiera de las composiciones farmacéuticas, las dosificaciones y otros aspectos como se describe anteriormente en el presente documento.

Ahora siguen dos ejemplos que son ilustrativos de la invención.

Ejemplo 1. Estudios de Xenoinjertos de Órganos: Riñón Porcino al Mono  
30 Cynomolgus

Los monos cynomolgus se someten a trasplantes renales heterotópicos usando riñones transgénicos porcinos para hDAF.

La inmunosupresión consiste en una terapia de inducción que consiste en ciclofosfamida, Neoral® y un ciclo de pauta descendente de esteroides  
35 seguido por una terapia de mantenimiento con una combinación libre de

ciclosporina y sal sódica de MPA como se expone en la Tabla 1.

La terapia de inducción consiste en cuatro inyecciones intravenosas diarias no consecutivas de ciclofosfamida (40 mg/kg), un tratamiento de baja dosis de Neoral® y metilprednisolona (1 mg/kg) en el día uno y a partir de entonces una reducción de la dosis, cada día, de 0,05 mg/kg y posteriormente a una dosis de línea basal de 0,02 mg/kg/día como parte de la terapia de mantenimiento.

La terapia de mantenimiento, subsiguiente a la terapia de inducción, consiste en ciclosporina (Neoral®) y sal sódica de MPA (MPA Na en la Tabla 1) en la forma de un polvo en una solución del 1% de metilcelulosa (Courtauld's Chemicals).

La dosificación se produce dos veces al día a las 8 a.m. y 4 p.m. y las dosis expuestas en la Tabla 1 se dividen en partes iguales para ese propósito. La dosificación se lleva a cabo con sonda gástrica bajo anestesia leve con quetamina (10 mg/kg) en un volumen de 2 ml/kg del peso corporal seguido por el enjuague con al menos 10 ml/kg de una solución salina fisiológica.

Tabla 1

Tolerancia de una combinación de MPA Sódico y Ciclosporina en Mono Cynomolgus. (dosificación en mg/kg)		
MPA Na	Ciclosporina <sup>2</sup>	Resultado
50 dos veces al día	25 dos veces al día	Tolerado
100 dos veces al día	25 dos veces al día	Tolerado
40+60 <sup>1</sup>	30 dos veces al día	Tolerado
<sup>1</sup> Primera dosis a las 7 a.m., segunda a las 3 p.m.		
<sup>2</sup> Neoral®		

Se observó un prolongamiento significativo de los xenoinjertos tratados con las combinaciones precedentes en comparación con la monoterapia de los compuestos individuales de las combinaciones.

Ejemplo 2: Uso de Inmunoadsorción en xenotrasplantes heterotópicos de corazones de cerdos DAF a babuinos

Los babuinos experimentan trasplantes de corazón heterotópicos usando corazones transgénicos porcinos para hDAF.

Los materiales para la inmunosupresión son:

Ciclosporina A (CyA): (Sandimmun®) suministrados a través de inyección

intramuscular a una concentración de 100 mg/ml; y Optoral® suministrado por sonda oral a 100 mg/ml.

Ciclofosfamida (CyP): Endoxan® para inyección de 200 mg/ml.

Micofenolato sódico: En una forma descrita en el Ejemplo 2 anteriormente.

5 Metilprednisolona (MPS): Urbason® en un vial de 40 mg.

Prednisolona (PDN): Prednesol® como un comprimido de 5 mg.

La anestesia posoperatoria se lleva a cabo usando hidrocloreuro de buprenorfina. Las náuseas y los vómitos se tratan usando metoclopramida.

10 Los animales se medican dos veces al día con un intervalo de 12 horas. Los animales reciben el régimen siguiente: CyA se aplica inicialmente como una inyección i.m. a una dosis de 25 mg/kg/día tras la operación. En el primer día posoperatorio se aplican 20 mg/kg i.m. Por la tarde se suministra Optoral por sonda oral a una dosis de 100 mg/kg. Las dosis en lo sucesivo se modifican de acuerdo con las concentraciones mínimas de CyA dirigido a > 1500 ng/ml.

15 La CyP se suministra i.v. en el día antes de la operación a 40 mg/kg, en el día de la operación a 20 mg/kg y en el segundo día posoperatorio a 20-30 mg/kg. Una dosis adicional se puede suministrar hasta 20 mg/kg en el día 4. La última dosis puede modificarse de acuerdo con el recuento de WBC y plaquetas. En lo sucesivo, CyP se administra sólo para tratamiento de rechazo.

20 El ácido micofenólico sódico se suministra por vía oral dos veces al día para asegurar las concentraciones mínimas de 3-6 µg/ml.

La MPS se suministra en el momento de la operación a una de dosis de 1 mg/kg i.v. En los dos días siguientes se aplicará la misma dosis por vía oral y en lo sucesivo la dosis se reduce a 0,05 mg/kg/día hasta que se alcanza una  
25 línea basal de 0,2 mg/kg.

El peso corporal de los animales se toma durante la dosificación matinal. La comida se proporciona una hora después de la dosificación matinal y el agua está disponible libremente.

30 Para el Xenotrasplante de órganos transónicos la inmunoadsorción se lleva a cabo de manera preoperatoria usando una columna de Ig-Themsorb®. De acuerdo con el título de anticuerpo natural xenorreactivo, se llevan a cabo entre 6 y 14 ciclos retirando sangre de un catéter venoso central.

El tratamiento se toleró bien y los xenoinjertos mostraron una supervivencia a largo plazo buena.

REIVINDICACIONES

1. El uso de una composición farmacéutica que comprende una combinación de los compuestos inmunosupresores
- 5           - ciclosporina (ciclosporina A),  
          - ciclofosfamida (Cyp),  
          - sal sódica de ácido micofenólico (MPA-Na),  
          - prednisolona
- y
- 10          -metilprednisolona,
- en la fabricación de un medicamento para suprimir el rechazo de un xenoinjerto de un transgénico de cerdo para hDAF en un receptor humano que se haya sometido y se haya de someter una extracción extracorpórea de al menos los anticuerpos xenorreactivos preformados de su sangre usando una columna
- 15          inmunoabsorbente que selectivamente adsorbe IgM, IgG e IgA, realizándose de manera preoperatoria y de manera posoperatoria.