



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 277 440**

51 Int. Cl.:

A61M 1/34 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 38/19 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

96 Número de solicitud europea: **99928331 .0**

96 Fecha de presentación : **21.05.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1079875**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.03.2001**

54 Título: **Tratamiento de cáncer por ultraforesis eliminando compuestos de menos de 120.000 daltons.**

30 Prioridad: **22.05.1998 US 83307**

73 Titular/es: **BIOPHERESIS TECHNOLOGIES, Inc.**
400 Galleria Parkway, Suite 1950
Atlanta, Georgia 30339, US

45 Fecha de publicación de la mención y de la
traducción de patente europea: **01.07.2007**

72 Inventor/es: **Lentz, M. Rigdon**

45 Fecha de la publicación de la mención de la
patente europea modificada BOPI: **07.04.2011**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente
europea modificada: **07.04.2011**

74 Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 277 440 T5

DESCRIPCIÓN

Antecedentes de la Invención

La invención presente se ubica generalmente en el campo del enriquecimiento inmunológico y se refiere particularmente a un sistema para la eliminación de inhibidores de los mediadores inmunológicos.

La terapia convencional respecto al cáncer se basa en el uso de medicamentos y/o radiaciones que destruyen las células que se replican a un ritmo que se espera sea superior al que el agente destruye las células normales del paciente. La cirugía se ha utilizado para reducir la dimensión del tumor, pero ha tenido poco impacto una vez que el tumor ha hecho metástasis. La radiación es únicamente efectiva en un área localizada.

Los tratamientos pueden por sí mismos, matar al paciente en ausencia de una terapia de mantenimiento. Por ejemplo, en el caso de algunos tipos de cáncer, los trasplantes de médula ósea se han utilizado para mantener al paciente después del tratamiento con niveles de quimioterapia que podrían resultar fatales. Sin embargo no se ha probado su eficacia en el tratamiento de tumores sólidos. Para el tratamiento de cánceres agresivos se han utilizado los "cocteles" de diversos agentes quimio-terapéuticos y las combinaciones de dosis muy altas de quimioterapia con agentes restauradores, por ejemplo, colonias de granulocitos macrófagos que estimulan el factor ("GM-CSF"), la eritropoyetina, el factor de estimulación del granulocito de trombopoetina el factor de estimulación de la colonia de macrófagos ("G-CSF") y el factor de células madre ("SCF"), utilizado para restaurar los niveles de plaquetas y células blancas. Sin embargo, aun mediante el uso de terapia restrictiva o de apoyo, los efectos colaterales son severos.

Se han probado otros tratamientos en un intento por mejorar la mortalidad y la morbilidad. También se han intentado vacunas para estimular el sistema inmunológico del paciente, pero sin mucho éxito. Igualmente se han utilizado citoquinas solas o en combinación, tales como el factor de necrosis del tumor, el interferón gamma y la interleuquina-2 ("IL-2") para eliminar cánceres, pero no han producido su cura. Recientemente, los compuestos anti-angiogénicos tales como la talidomida, se han probado en casos de uso compasivo y han mostrado remisión del tumor. En estudios con animales, los compuestos que inducen un estado pro-coagulante, tales como los inhibidores de proteína C, se han utilizado para causar la remisión del tumor. Los nuevos estudios han mostrado que los inhibidores de los receptores de citoquina, tales como los receptores del factor de necrosis del tumor ("TNFRs") que se liberan de las células tumorales en forma soluble, en altas concentraciones con relación a células normales, pueden restaurar el ataque del sistema inmunológico a las células tumorales (*Jablonska and Peitruska, Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)* 1997, 45_(5,6), 449-453; *Chen, et.al., J. Neuropathol, Exp. Neurol.* 1997, 56_(5), 541-550)

La Patente E.E.U.U. No. 4 708 713 a Lentz (D1), describe un método alternativo para el tratamiento del cáncer, que involucra la ultraforesis para eliminar compuestos basados en el peso molecular, lo que promueve un ataque inmunológico a los tumores a partir de las propias células blancas del paciente.

La patente alemana D.E. 1 96 24 250 (D2), describe un método y un sistema para la ultrafiltración de sangre de todas las moléculas menores de 150 000 Daltons, diseñada fundamentalmente para eliminar toxinas.

A pesar de todos estos esfuerzos, muchos pacientes mueren de cáncer; otros son terriblemente mutilados. Es poco probable que sea efectiva una terapia única para la cura de todo tipo de cánceres.

Es por tanto objetivo de la invención presente aportar un sistema para el tratamiento de tumores sólidos.

Como objetivo adicional de la invención presente se aporta un sistema que no involucra quimioterapia sistémica no-selectiva, extremadamente tóxica.

Sumario de la Invención

La invención brinda un sistema para inducir una respuesta inmunológica contra tejidos transformados, infectados o enfermos, que comprende un dispositivo para eliminar únicamente los componentes presentes en la sangre, el plasma o una fracción de sangre que tenga un peso molecular de 120 000 Daltons o menos y que dispone de medios de entrada y salida para su conexión a una bomba y sistema de tuberías, para recircular la sangre, el plasma o fracción de sangre de un paciente a través de tal dispositivo.

Otras realizaciones y aspectos de la invención son tales como se describen en las Reivindicaciones 2-34.

Breve descripción de las aplicaciones del sistema de la Invención.

El sistema para tratar el cáncer utiliza la ultraforesis, refinada para eliminar compuestos de peso molecular menor de 120 000 daltons, seguida de la administración de fluido de reemplazo, para estimular al sistema inmunológico a que ataque a los tumores sólidos. En la realización preferente, al paciente se le aplica la ultraforesis utilizando un ultrafiltro de tubo capilar o filtro de plato paralelo que tenga un peso molecular tope de 120 000 daltons, suficiente para filtrar al menos un volumen de sangre. El fluido de reemplazo preferente consiste en plasma normal procesado mediante ultraforesis. De manera alternativa, al paciente se le aplica féresis para retirar de manera selectiva receptores/inhibidores solubles al receptor soluble del factor de necrosis del tumor 1("sTNFR-1"), receptor soluble del

factor de necrosis del tumor 2 ("sTNFR-1"), receptor soluble interluquina-2 ("sIL-2R"), receptor soluble interluquina-1 ("sIL-1R"), receptor soluble interluquina-6 ("sIL-1R") o receptor soluble interferón-gamma ("sIFN-gammaR"). Estos pueden ser retirados vinculando a la citoquina, un epítrope de éste o un anticuerpo al receptor. Estos pueden ser inmovilizados en el filtro, en una columna o utilizando otras técnicas estándares para enlazar reacciones con el objetivo de eliminar proteínas de la sangre o el plasma del paciente. El paciente se trata preferiblemente de manera diaria durante tres semanas, se realizan las pruebas diagnóstico para verificar que se ha producido la disminución de los tumores y luego se repite el régimen del tratamiento.

El uso del sistema se combina preferiblemente con una terapia alternativa, por ejemplo, el tratamiento con un compuesto anti-angiogénico, una o más citoquinas tales como TNF, inteferón gamma, otros interferones o IL-2 o un compuesto pro-coagulante. El tratamiento aumenta la inflamación contra tumores permitiendo que las citoquinas, tales como el TNF, trabajen con efectividad. Esto brinda una base para un efecto mejorado cuando se combina con cualquier tratamiento que enriquezca la actividad de la citoquina contra los tumores, por ejemplo, tratamientos que utilicen agentes alquilantes, doxyrubicina, carboplatino, cisplatino y taxol, así como otros medicamentos que puedan tener un efecto de sinergia respecto a las citoquinas "desbloqueadas". De forma alternativa, el tratamiento mediante ultraforesis puede combinarse con quimioterapia local, quimioterapia sistémica y/o radiación.

Breve Descripción del Dibujo

La Figura 1 es una vista esquemática del sistema para la ultraforesis.

Descripción Detallada de la Invención

Los dispositivos aquí presentados son útiles para el tratamiento de pacientes con cáncer, irregularidades inmuno-mediadas, parasitismo crónico, algunas enfermedades virales y otras irregularidades caracterizadas por niveles elevados de receptores o inhibidores TNF al interferón gamma IL-2, IL-6, y otras señales pro-inflamatorias así como a la activación de células blancas. Los ejemplos demuestran eficacia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

I. Ultraforesis

A. Sistema de Ultraforesis

1. Filtros

El filtro debe ser biocompatible y adecuado para el contacto con sangre, sin causar una activación excesiva de plaquetas o bloqueos. Los dispositivos típicos serán o filtros de plato paralelo o filtros de membrana capilar. Estos pueden adaptarse a partir de dispositivos en uso actualmente para diálisis de riñón. Los filtros de membrana capilar tendrán típicamente un área superficial entre 0,25 y 1m² para uso en niños y entre 1 y 3 m² para uso en adultos. Los filtros de plato paralelo tendrán típicamente un área superficial entre 0,1 y 2 cm²/ml de sangre a filtrar.

Las membranas del filtro serán típicamente de un termoplástico inerte o biocompatible tales como el policarbonato, politetrafluoretileno (TeflonR), polipropileno, alcohol polivinilo de etileno o polisulfona, que tengan un tamaño de poro típicamente de entre 0,02 y 0,05 micrones en un filtro de membrana capilar y de entre 0,04 y 0,08 micrones en un filtro de plato paralelo. El tamaño real del poro que brinda el cierre/expansión deseada de aproximadamente 120 000 daltons se determina en base a la geometría del flujo de fluidos, fuerzas de corte, tasas de flujo y área superficial. El cierre/expansión efectiva para un filtro de membrana capilar con un tamaño de poro de 0,03 micrones es de 120 000 daltons, con un coeficiente de tamizado de entre 10 y 30%. Esto resultado en solo una cantidad trivial de IgG eliminados de la sangre del paciente. La membrana del filtro debe ser menor de 25 micrones, preferiblemente menor de 10 micrones de espesor. La membrana permeable no debe causar oclusión de la sangre o reacción con ésta.

Una membrana preferente es aquella en la que los poros se perforan mediante rayos de electrones dirigidos perpendicularmente a la superficie debido a que el tamaño y densidad de los poros puede ser controlada minuciosamente de esta forma. Los poros son de una sección transversal esencialmente circular para que el tamaño efectivo del poro coincida con su tamaño real. El tamaño efectivo del poro del medio ultrafiltrado que tenga poros con secciones transversales no circulares debe ser equivalente al diámetro de un poro circular que permita el paso de moléculas u otros componentes de un tamaño equivalente al de las moléculas u otros componentes que pasen a través del medio filtrante en cuestión.

Los dispositivos apropiados pueden obtenerse de *Asahi Chemical Company*, Japón y *Kuraray Co., Ltd*, 1-12-39, Umeda, ite-ku, Osaka 530, Japón.

Pueden utilizarse también filtros escalonados que tengan diferentes tamaños de poro y/o geometrías o áreas superficiales para brindar una eliminación "escalonada" de los materiales de la sangre. Alternativamente, aunque no sea de preferencia en este momento, puede utilizarse la centrifugación diferencial para brindar una separación apropiada de los componentes de la sangre. Las columnas de absorción específicas pueden emplearse también para eliminar selectivamente citoquinas específicas e inhibidores celulares del plasma filtrado de manera que el ultrafiltrado (plasma tratado), pueda devolverse al paciente.

2. Controles del Proceso y Manejo de Fluidos

El paciente estará típicamente conectado al dispositivo de procesamiento de sangre utilizando un entubado intravenoso estándar, con conexiones similares a las utilizadas en la plaquetoféresis, de manera que la sangre pueda ser retirada del paciente en un punto y devuelta en otro. El entubado se conecta a una bomba que controla la tasa del flujo de manera que en la realización preferente un volumen de sangre (basado en aproximadamente 7% del peso corporal total) se procesa en un período de aproximadamente 2 c horas. El filtrado se devuelve entonces al paciente en un segundo sitio mediante el dispositivo de filtrado. Pueden utilizarse controles estándar mediante microprocesadores para regular el flujo sanguíneo, por ejemplo, monitoreando el volumen de los productos de la sangre que son eliminados, en combinación con monitoreo del flujo y la velocidad de bombeo.

El sistema en su totalidad debe primeramente limpiarse a presión con solución salina y luego tratarse con agentes anticoagulantes o antibloqueadores, tales como heparina sódica, para asegurar que no haya lugares dentro del sistema donde puedan producirse coágulos de sangre. Es más, pueden introducirse pequeñas cantidades de anticoagulantes continuamente en el torrente sanguíneo dirigidos al ultrafiltro para asegurar que no se produzcan bloqueos durante el proceso de filtrado. Todas las superficies del sistema que entran en contacto con la sangre y otros fluidos que se infunden al paciente deben ser esterilizadas antes de comenzar el tratamiento.

La Figura 1 ilustra un sistema de ultraforesis. La sangre se retira del paciente mediante un catéter venoso 10 con la guía distal 11 colocada en la vena cava superior 12 que conduce al corazón del paciente 13. La sangre pasa a través del conducto 14 a una cámara de goteo 15 y luego hacia dentro de la bomba 16 que controla la presión de la sangre y hasta la unidad de separación 17, preferiblemente un ultrafiltro a través del conducto 18, como se muestra. Se dispone de un manómetro 19 en el conducto 14 que monitorea continuamente la presión arterial. Una bomba de jeringa 20 alimenta un medicamento anticoagulante tal como la heparina sódica al conducto 18 para evitar la formación de coágulos en el ultrafiltro 17. En el ultrafiltro 17 el torrente sanguíneo pasa bajo presión a través del medio de ultrafiltro o membrana 21. La fracción de sangre que incluye los componentes de bajo peso molecular pasa a través de la membrana 21 y es descargada como permeado a través del conducto 22. La sangre tratada o retención que contiene los componentes de alto peso molecular, que incluye glóbulos rojos enteros y plaquetas, se descarga dentro del conducto 23 que finalmente la lleva de regreso al paciente. La bomba volumétrica 27 pasa una cantidad controlada de permeado a un contenedor 28 para ser recolectado y medido. La bomba volumétrica 30, preferiblemente del mismo tipo y capacidad que la bomba 27, bombea el fluido de reemplazo desde un contenedor 31 al conducto 32, que dirige el flujo al conducto 23 donde se mezcla con la retención o sangre tratada. La sangre tratada y otros componentes se devuelven al paciente a través del catéter venoso 34, cuyo extremo distal o de descarga está colocado en la vena braquicefálica. Las bombas volumétricas 27 y 30 están preparadas de manera preferente para bombear el mismo volumen de fluido o para bombear al mismo ritmo, de manera que el mismo volumen de fluido que se retira de la sangre del paciente como permeado regrese como fluido de reemplazo. El torrente sanguíneo en el conducto 23 pasa a través del filtro 36 para eliminar del mismo los coágulos u otros desperdicios. Una cámara de goteo 37 asegura que no entren cantidades significativas de aire al torrente sanguíneo del paciente. Se dispone de un manómetro 38 para monitorear continuamente la presión de la sangre venosa del paciente.

La sangre debe bombearse a través de la unidad de ultrafiltro a una presión suficiente como para obligar a los componentes sanguíneos que tienen efectos inmuno-supresores a pasar a través del filtro, pero a una velocidad tal que no destruya o dañe las células que pasen a través de la membrana. De manera general se ha visto que la tasa del área de la membrana a la cantidad de sangre tratada por hora debe estar dentro del rango de 0,1 a 2 cm/mL. La presión diferencial a través de la membrana debe estar en el rango entre 2 y 20 mm Hg.

3. Fluidos de Reemplazo

El paciente debe recibir los fluidos de reemplazo siguiendo a la filtración. El fluido preferido es el plasma normal de ultraforesis, por ejemplo, plasma que ha expirado obtenido de la Cruz Roja y que ha sido filtrado utilizando el mismo filtro que se utiliza para tratar al paciente. De manera alternativa, al paciente se le puede administrar albúmina normal o plasma fresco congelado diluido en solución salina.

II. Tratamiento con Terapias Coadyuvantes

La ultraforesis estándar se realiza durante un período de tiempo hasta que se observen indicios positivos. Esto se basa de manera típica en pruebas de diagnóstico que muestren que se ha producido una reducción del tamaño del tumor o que sugiera inflamación del tumor. Al paciente se le trata de manera preferente diariamente, durante tres semanas, conduciendo las pruebas de diagnóstico para verificar la reducción de los tumores y/o inflamación y luego se repite el régimen de tratamiento.

Puede requerirse la eliminación quirúrgica (o al vacío) del material necrótico antes o durante el tratamiento para evitar la toxicidad asociada a una alta carga tumoral.

Este procedimiento ha demostrado provocar una respuesta significativa (reducción de más de un 50% del tamaño de los tumores) en una diversidad de tumores sólidos en aproximadamente el 50% de los pacientes que no han obtenido beneficios con otras modalidades de tratamiento. Se ha documentado la respuesta inflamatoria específica de

tumores provocada por ultraforesis en aproximadamente el 75% de los pacientes sometidos a pruebas clínicas de melanoma metastático. Esta inflamación se caracteriza por enrojecimiento, inflamación, calor y flacidez, confinada únicamente a tumores. No se ha producido daño al tejido no canceroso. Esta respuesta inflamatoria tumoral específica ha llevado en el 50% de los casos a una reducción del 50% o más del tamaño del tumor en los pacientes estudiados hasta ahora. Las pruebas clínicas también han demostrado una reducción considerable del 44% de las metástasis tumorales en cáncer humano de mamas y de próstata.

La inflamación tumoral específica se ha observado en pacientes con cáncer metastático de colon, de ovarios, de pulmón, cabeza y cuello, cervical y del endometrio. En algunos casos, a esta inflamación le sigue una regresión significativa del tumor en cada tipo de tumor. La significación de la respuesta en estos tipos diversos de tumor sugiere de manera firme que la ultraforesis modifica la respuesta del paciente al tumor a favor de un control inmunológico exitoso del mismo. Los tipos de tumores que son particularmente sensibles a la ultraforesis incluyen los tumores epiteliales, los sarcomas, melanomas y glioblastomas.

Sería claramente ventajoso que pudieran lograrse remisiones completas. Basados en el mecanismo presumible de que el proceso consiste en eliminar los inhibidores inmunológicos producidos por los tumores, especialmente inhibidores de las citoquinas y otros mediadores inmunológicos, es posible tratar a pacientes con terapias combinadas o coadyuvantes, que enriquezcan los resultados alcanzados con la ultraforesis. Los receptores TNF-alfa y beta se piensa que son particularmente importantes como inhibidores inmunológicos. Por tanto, los compuestos que enriquezcan la actividad TNF son de particular preferencia. Estos incluyen compuestos anti-angiogénicos tales como la talidomida, los compuestos pro-coagulantes, las citoquinas y otros estimulantes inmunológicos. Los agentes quimio-terapéuticos estándares y/o la radiación también pueden ser utilizados con la ultraforesis.

A. Compuestos Anti-angiogénicos

Puede utilizarse cualquier compuesto anti-angiogénico. Los ejemplos de estos incluyen el fumagillol O-sustituido y sus derivados, tales como el TNP-470 descrito en las Patentes EE.UU. No. 5 135 919; No. 5 698 586 y No. 5 290 870 autorizadas a Kishimoto, et al.; angiostatina y endostatina, descritas en las Patentes EE.UU. 5 290 807, 5 639 725 y 5 733 876 autorizadas a O'Reilly; la talidomida, tal como se describe en las Patentes EE.UU. Nos. 5 629 327 y 5 712 291 autorizadas a DAmato; y otros compuestos, tales como el factor anti-invasivo, ácido retinoico y el paclitaxel, descrito en la Patente EE.UU. No. 5 713 491 autorizada a Murphy, et al. La talidomida se administra una vez por día oralmente a razón de 200 mg.

B. Compuestos Pro-coagulantes

La proteína C es un zimógeno proteico del plasma dependiente de la vitamina K a una serino proteasa. La proteína C activada actúa a través de la proteólisis específica de los cofactores pro-coagulantes, el factor VIIIa y el factor Va. Esta actividad requiere de la presencia de otra proteína dependiente de la vitamina K, la proteína S, calcio y una superficie fosfolípida (presumiblemente celular). Tal como se describe en *Hemostasis and Trombosis: Basic Principles and Clinical Practice*, 2da Ed., Colman, R.W., et al., p. 263 (J.B. Lippincott, Philadelphia, PA 1987), la proteína C circula en forma de dos cadenas, con la cadena mayor, más pesada vinculada a la cadena menor más ligera, a través de un enlace simple de disulfida. La proteína C se activa a la proteína activada C (APC). La trombina es capaz de activar la proteína C mediante la hendidura específica del enlace de la Arg₁₂-Leu₁₃ en la cadena más pesada. In vivo, en presencia de concentraciones fisiológicas de calcio, la tasa de esta activación se enriquece dramáticamente cuando la trombina se vincula al cofactor celular endotelial trombomodulina. Mastchiner, et al., *Current Advances in Vitamin K Research*, pp. 135-140, John W. Suttie, ed (Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1988) ha revisado en mayor detalle el papel de las proteínas dependientes de la Vitamina K en la coagulación.

El bloqueo de las sendas anticoagulantes naturales, en particular la senda de la proteína C, utiliza las propiedades naturales pro-coagulantes del tumor para apuntar a los capilares del tumor provocando la trombosis microvascular, lo que lleva a la necrosis hemorrágica del tumor, tal como se describe en la Patente EE.UU. No. 5 147 638 autorizada a Esmon, et al.,. Los ejemplos de tales compuestos incluyen la anti-proteína C y la anti-proteína S.

C. Citoquinas

La actividad biológica y la efectividad clínica de las citoquinas pro-inflamatorias es aumentada por la ultraforesis en el paciente con cáncer y otros estados de tolerancia inmunológica adquirida. Específicamente, ambas la TNF alfa y la TNF beta, en dosis de entre aproximadamente 100 a 500 microgramos por metro cuadrado de la superficie corporal (M2BSA), pueden enriquecer la reacción inmunológica en tumores agresivos. La activación de monocitos y linfocitos se aumenta mediante la INF-alfa y la INF-beta y gamma. Los receptores antagonistas IL-1 y IL-2 se eliminan mediante la ultraforesis y por tanto regulan la actividad in vivo de estas citoquinas. Recientemente se ha encontrado una glicoproteína 80kD, responsable de la inhibición de la transformación de blastoides en la malignidad avanzada, en enfermedades infecciosas crónicas y en el embarazo, y parece ser la responsable de la pérdida de reacciones hipersensibles demoradas en estas enfermedades, que es eliminada por este proceso. Esto es significativo porque al eliminar este tipo de supresión, las vacunas de todo tipo funcionan mejor. Los regímenes de dosificación de la IFN-alfa y beta son de 3 M unidades por vía subcutánea tres veces por semana hasta 20 M unidades/M2 BSA diariamente. El interferón gamma se administra en una dosis entre 100 y 1 000 micgms diarios.

D. Moléculas receptoras anti-citoquinas

Queda bien establecido que las moléculas receptoras TNF 1 y TNF 2 se desprenden de las células tumorales, y que estas moléculas parecen inhibir el ataque inmuno mediado por parte del huésped en las células tumorales. La ultraforesis se cree que elimina la mayoría de estos receptores solubles. La eliminación adicional y/o selectiva de estos inhibidores/receptores solubles al receptor soluble del factor de la necrosis tumoral 1 ("sTNFR-1"), al receptor soluble del factor de la necrosis tumoral 2 ("sTNFR-2"), receptor soluble interluquina-2 ("sIL-2R"), receptor soluble interluquina-1 ("sIL-1R"), receptor soluble interluquina-6 ("sIL-6R") o el receptor soluble interferón gamma ("sIFN-gammaR"), pueden utilizarse como suplemento o en lugar de la ultraforesis. La ventaja de la remoción selectiva radica en que se obtiene el mismo efecto beneficioso en el tratamiento de la irregularidad, pero el tratamiento es mucho menos costoso y más seguro, ya que el plasma exógeno o la albúmina no tienen que ser administrados al paciente cuando se produce la remoción selectiva. Estos pueden ser retirados vinculando a la citoquina un epítrope de la misma o un anticuerpo al receptor. Estos pueden ser inmovilizados en el filtro, en una columna, o utilizando otras técnicas estándares para el enlace de reacciones para eliminar proteínas de la sangre o del plasma del paciente. Tal como se utiliza aquí, el anticuerpo se refiere al anticuerpo o a fragmentos del anticuerpo (de cadena simple, recombinante, o humanizado), inmunoreactivo contra las moléculas receptores. En la realización preferente, estos anticuerpos quedan inmovilizados en la membrana de los filtros de ultraforesis, utilizando técnicas estándar de acoplamiento de anticuerpos. En la realización de mayor preferencia, el anticuerpo es reactivo con el terminal-carboxi del desprendimiento de las moléculas receptoras, evitando por tanto la preocupación con la transducción mediante señales de que el receptor esté presente todavía en la superficie de la célula.

E. Agentes quimioterapéuticos

Los agentes quimioterapéuticos preferentes son agentes que actúan en sinergia con las TNF, por ejemplo agentes alquilantes, doxorubicina, carboplatino, cisplatino y tamoxifeno. El tamoxifeno juega un papel no solo en el bloqueo de receptores de estrógeno sino también ciertos receptores del factor de crecimiento tales como el factor derivado de crecimiento epidérmico ("EDGF"), el factor derivado de crecimiento de fibroblastos ("FDGF") y el factor derivado de crecimiento tumoral ("TDGF"). El TDGF-beta y el factor derivado de crecimiento de plaquetas ("PDGF") y por tanto pueden ser complementarios a la inflamación contra los cánceres provocados por la ultraforesis.

F. Radiación

La terapia mediante radiación es destructiva con respecto al tejido normal, haciendo que los tumores se eliminen parcialmente debido a un ataque inflamatorio. La ultraforesis permite el uso de dosis pequeñas de radiación para eliminar las células tumorales residuales sin afectar el tejido normal. En un método preferente, se utiliza la ultraforesis como terapia inicial, seguida de radiación a la mitad aproximadamente de las dosis normales. Está bien establecido que el TNF mata las células tumorales generando radicales libres de oxígeno, radicales de hidroxilo e iones haloideos y que la terapia de radiación genera iones de carbono en el tejido. Por tanto la combinación de ambos es más efectiva respecto a la destrucción de las células cancerosas que cada uno individualmente.

III. Ejemplos

Ejemplo 1: Tratamiento de un paciente con leiomyosarcoma metastático con ultraforesis.

La Señora J.K. es una señora de 43 años de edad con leiomyosarcoma metastático con seis metástasis pulmonares, todas las cuales se desarrollaron después de un mes de haber sufrido una cirugía en ambos pulmones para eliminar los tumores. Estos tumores también habían fallado al tratamiento con metotrexato, adriamicina, ifosfomida y dactinomicina.

Ella recibió 24 procedimientos de ultraforesis sin efectos colaterales. Un mes después el "escaneo" CAT reveló solamente cuatro tumores y estos a su vez reducidos en un 50% de su tamaño.

Ejemplo 2. Tratamiento de pacientes con cáncer de mamas mediante ultraforesis y talidomida.

La Señora J.R. es una señora de 44 años de edad que tenía cáncer metastático de mamas resistente a la terapia con radiaciones y al tratamiento con los agentes quimioterapéuticos: citoxan, adriamicina, 5-FU, taxol, cis-platino, navabine, tamoxifin y arimexed. El tumor al momento de la ultraforesis se documentó en pulmones, huesos y piel de toda la parte anterior izquierda y lateral del pecho.

Ella fue tratada con 15 procedimientos de ultraforesis durante tres semanas. Experimentó una marcada inflamación en los tumores de su piel, aumento del dolor proveniente de los tumores en sus huesos, e inflamación de los tumores en sus pulmones. Entonces recibió talidomida a 200 mg cada noche. El enrojecimiento y la inflamación en su piel mejoraron en dos días y su respiración se recuperó en una semana. Dos semanas después de completar el tratamiento, todos los tumores en su piel se habían resuelto clínicamente, su dolor de huesos también se había resuelto, al igual que los tumores en sus pulmones al repetir el "escaneo" CAT. Una semana después, ella regresó al trabajo como consejera escolar. Se declaró libre de su enfermedad después de pruebas practicadas a los dos meses del tratamiento y siguió el mantenimiento con talidomida en igual dosis.

Ejemplo 3. Tratamiento de paciente con melanoma metastático con ultraforesis y talidomida

El señor P.G. es un ingeniero de 54 años de edad con melanoma metastático de pulmón y nódulos linfáticos en el mediastino.

5 El recibió 24 procedimientos de ultraforesis, resultando en una reducción de los tumores de un 25%. El fue tratado subsiguientemente con 12 procedimientos adicionales, resultando en una reducción menor del tumor a pesar de evidencia de inflamación del tumor. Los tumores volvieron a crecer en un mes. Nuevamente fue tratado con ultraforesis, resultando otra vez en inflamación y alguna regresión menor, pero entonces se trató con talidomida al momento de la inflamación del tumor. Dos meses después al repetir el "escaneo" CAT se detectó la desaparición total de los tumores de pulmón y mediastino. Se le sigue de cerca y no muestra evidencia de enfermedad y no tiene quejas médicas luego de seis meses de haber completado el tratamiento.

Ejemplo 4. Tratamiento de paciente con adenocarcinoma metastático con ultraforesis y talidomida.

El Dr. R.S. es un señor de 59 años de edad con adenocarcinoma metastático de la parte superior del pulmón izquierdo con metástasis en hígado, cerebro y huesos. Sus tumores no respondieron al taxol, cis-platino y etoposide. Sus tumores cerebrales respondieron a la terapia de radiación.

15 El recibió 15 procedimientos de ultraforesis. Cada procedimiento provocó aumento del dolor en los tumores de su columna vertebral, pelvis, cadera derecha y hombro izquierdo. Los "escaneo"s de seguimiento después del tratamiento con ultraforesis revelaron la solución de los tumores en la pelvis, la columna vertebral, cadera y costillas. Se produjo una reducción del 50% en el tumor primario en el pulmón e hígado. Un mes después, los "escaneo"s revelaron una reducción posterior en los tumores en pulmón e hígado. Los dolores del paciente se han resuelto y está asintomático en este momento.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema para la inducción de una respuesta inmunológica contra el tejido transformado, infectado o enfermo que comprende un dispositivo para eliminar únicamente componentes presentes en la sangre, plasma o una fracción de sangre que tengan un peso molecular de 120 000 daltons o menos, y que tenga un medio de entrada y otro de salida para su conexión a una bomba y sistema de tuberías para recircular la sangre o el plasma de un paciente a través del dispositivo.
- 10 2. Un sistema de acuerdo a la reivindicación 1 que tenga inmovilizados los absorbentes que eliminen de la sangre de manera selectiva citoquinas específicas o inhibidores celulares seleccionados de entre el grupo que consiste en el receptor soluble del factor de necrosis del tumor 1 (sTNFR-1), el receptor soluble del factor de necrosis del tumor 2 (sTNFR-2), el receptor soluble de interluquina 2 (sIL-2R), el receptor soluble de interluquina 1 (sIL-1R), el receptor soluble de interluquina 6 (sIL-6R) y el receptor soluble del interferón gamma (sIFN-gammaR)
- 15 3. El sistema de la reivindicación 1 o 2 en el que el dispositivo es un filtro de membrana capilar con un tamaño de poro entre 0,02 y 0,05 micras.
4. El sistema de la reivindicación 1 o 2 en las que el dispositivo es un filtro de plato paralelo con un tamaño de poro entre 0,04 y 0,08 micrones.
5. El sistema de la reivindicación 1 o 2 en el que el dispositivo comprende filtros con diferentes tamaños de sus poros o geometrías para permitir la remoción escalonada de materiales de la sangre.
- 20 6. El sistema de la reivindicación 1 o 2 en el que el dispositivo es una columna absorbente que elimina selectivamente de la sangre o del plasma las citoquinas específicas o inhibidores celulares
7. El sistema de la reivindicación 6 en el que la citoquina o los inhibidores celulares se seleccionan a partir del grupo consistente en sTNFR-1, sTNFR-2, sIL-2R, sIL-1R, sIL-6R y sIFN-gammaR.
8. El sistema de la reivindicación 7 que comprende citoquinas o anticuerpos o fragmentos de anticuerpos inmunoractivos con las moléculas receptoras de citoquina.
- 25 9. El sistema de la reivindicación 8 en el que la citoquina o el anticuerpo o fragmentos de anticuerpos están inmovilizados en un filtro o columna a través de los cuales se circula la sangre o el plasma del paciente antes de regrese al paciente.
10. El sistema de la reivindicación 1 en el que el sistema incluye medios para la administración de radiaciones al tejido.
- 30 11. El uso de sangre, plasma o una fracción de sangre de los cuales han sido eliminados solo los componentes con un peso molecular de 120 000 daltons o menos, en la producción de un medicamento para inducir una respuesta inmunológica contra el tejido transformado, infectado o enfermo, hasta que el tejido transformado, infectado o enfermo se reduzca en cantidad, o para el tratamiento del cáncer.
12. Un uso de acuerdo a la reivindicación 11 en la que dichos componentes son eliminados utilizando un sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 35 13. El uso de la reivindicación 11 o 12 en la que el tejido es un tumor sólido.
14. El uso de la reivindicación 11 o 12 en la que los componentes son eliminados de un volumen de sangre o plasma.
15. El uso de la reivindicación 11 o 12 en la que los componentes son eliminados en tratamientos múltiples.
- 40 16. El uso de la reivindicación 11 o 12, en la que además el tejido debe ser tratado además con un agente seleccionado del grupo consistente en compuestos anti-angiogénicos, compuestos pro-coagulantes, citoquinas, agentes quimioterapéuticos, y radiación.
17. El uso de la reivindicación 16 en la que el agente es una citoquina y la citoquina se selecciona entre el grupo que consiste en GM-CSF, eritropoyetina, trombopoetina, G-CSF, M-CSF y SCF.
- 45 18. El uso de la reivindicación 11 o 12, que comprende además la remoción selectiva de moléculas solubles receptoras de citoquina.
19. El uso de la reivindicación 11 o la 12 en las que las moléculas solubles receptoras de citoquina se eliminan mediante vinculación de las moléculas a un filtro.
20. El uso de la reivindicación 19 en el que las moléculas solubles receptoras de citoquina se eligen del grupo que consiste en sTNFR-1 y sTNFR-2.

21. El uso de la reivindicación 16 en la que el agente es la talidomida.

22. El uso de la reivindicación 11 o la 12 en las que el paciente debe ser vacunado además con una vacuna contra el tejido transformado, infectado o enfermo.

5 23. Un método para la preparación de sangre, plasma o una fracción de sangre ex vivo para inducir una respuesta inmunológica contra el tejido transformado, infectado o enfermo, hasta que el tejido transformado, infectado o enfermo se reduzca en cantidad, comprendiendo el método, la remoción de la sangre o el plasma ex vivo, únicamente de componentes con un peso molecular de 120 000 daltons o menos.

10 24. Uso de un agente seleccionado del grupo que consiste en compuestos anti-angiogénicos, compuestos pro-coagulantes, citoquinas y agentes quimioterapéuticos en la manufactura de un medicamento para inducir una respuesta inmunológica contra tejido transformado, infectado o enfermo en un paciente, en el que el paciente es uno que es tratado con sangre, plasma o una fracción de sangre de las cuales se han eliminado solamente los componentes con un peso molecular de 120 000 daltons o menos.

25. El uso de acuerdo a la reivindicación 24 en la que el agente es una citoquina y la citoquina se selecciona del grupo que consiste en GM-CSF, eritropoyetina, trombopoetina, G-CSF, M-CSF y SCF.

15 26. Un equipo para el tratamiento de un paciente para inducir una respuesta inmunológica contra tejido transformado, infectado o enfermo que comprende:

20 un dispositivo para eliminar únicamente los componentes presentes en la sangre, plasma que tengan un peso molecular de 120 000 daltons o menos y un agente seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos anti-angiogénicos, compuestos pro-coagulantes, citoquinas, agentes quimioterapéuticos y radiaciones en una dosis formulada para el tratamiento del paciente.

27. El equipo de la reivindicación 26 en la que el agente es un compuesto anti-angiogénico.

28. El equipo de la reivindicación 26 en la que el agente es un compuesto pro-coagulante.

29. El equipo de la reivindicación 26 en la que el agente es una citoquina.

25 30. El equipo de la reivindicación 29 en la que la citoquina se selecciona del grupo que consiste en GM-CSF, eritropoyetina, trombopoetina, G-CSF, M-CSF y SCF.

31. El equipo de la reivindicación 26 en la que el agente es un agente quimioterapéutico.

32. El equipo de la reivindicación 31 en la que el agente se selecciona del grupo que consiste en agentes alquilantes, doxirubicina, carboplatino, cisplatino y taxol.

30 33. El equipo de la reivindicación 26 que comprende además anticoagulantes para tratar el dispositivo antes de su uso.

34. El equipo de la reivindicación 27 en la que el agente es talidomida.

