



## TÍTULO DE PATENTE NO. 287426

**Titular(es):** 4LIFE RESEARCH, LC

**Domicilio(s):** 9850 South 300 West, Sandy Utah, 84070-3262, E.U.A.

**Denominación:** COMPOSICIONES QUE CONTIENEN EXTRACTOS DE DIFERENTES FUENTES ANIMALES Y MÉTODOS PARA PREPARAR LAS COMPOSICIONES.

**Clasificación:** Int.CI.8: A61J3/07; A61K35/02; A61K35/24; A61K39/395

**Inventor(es):** DAVID LISONBEE; WILLIAM J. HENNEN; F. JOSEPH DAUGHERTY

### SOLICITUD

**Número:**

MX/a/2009/009029

**Fecha de presentación internacional:**

15 de Septiembre de 2004

**Divisional de la Patente Número:** 273010

### PRIORIDAD

**País:**

US

**Fecha:**

15 de septiembre de 2003

**Número:**

10/663,353

**Vigencia:** Veinte años

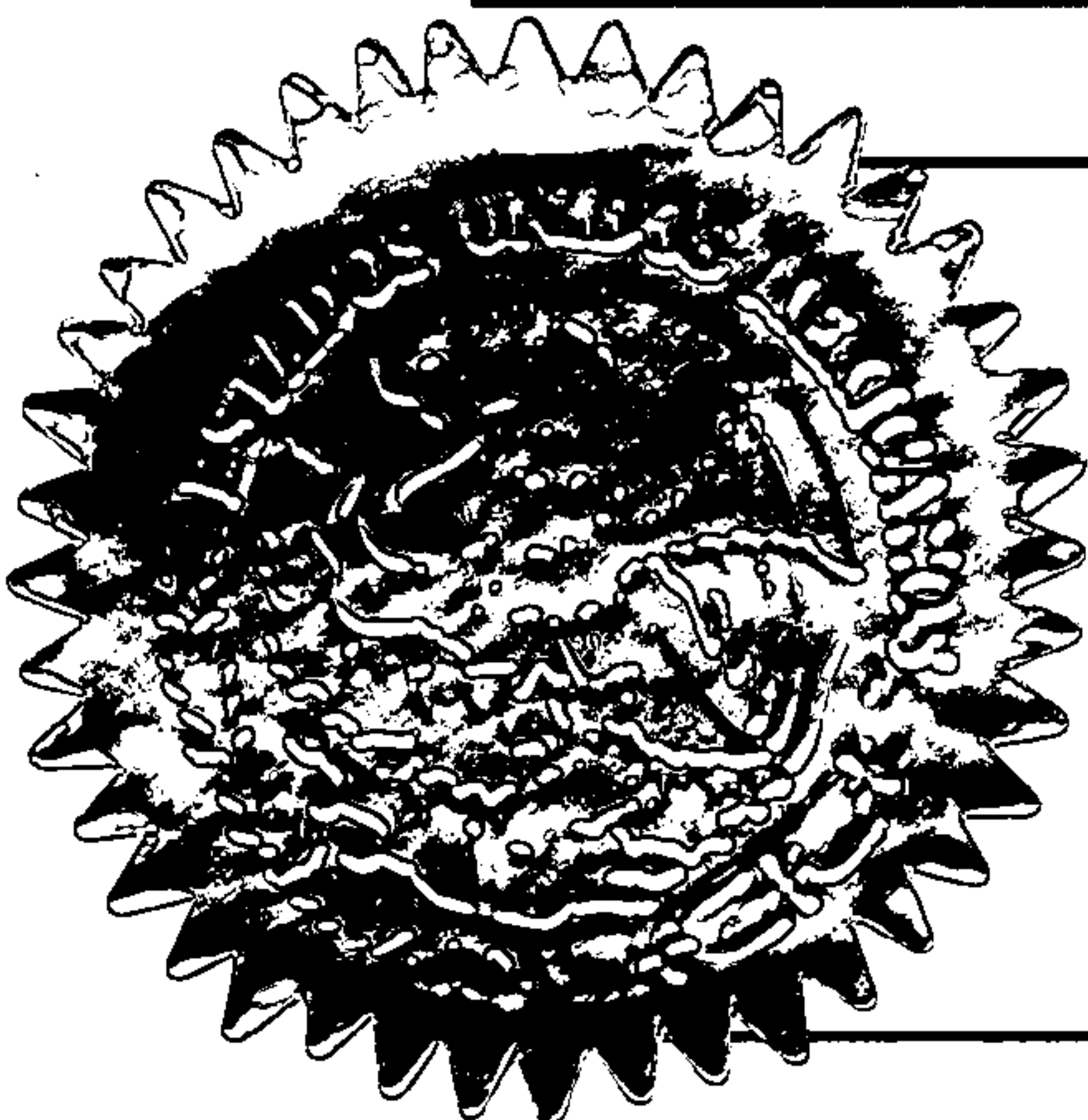
**Fecha de Vencimiento:** 15 de septiembre de 2024

LA VIGENCIA DE ESTA PATENTE ES IMPRORROGABLE Y ESTÁ SUJETA AL PAGO DE LA TARIFA PARA MANTENER VIGENTES LOS DERECHOS.

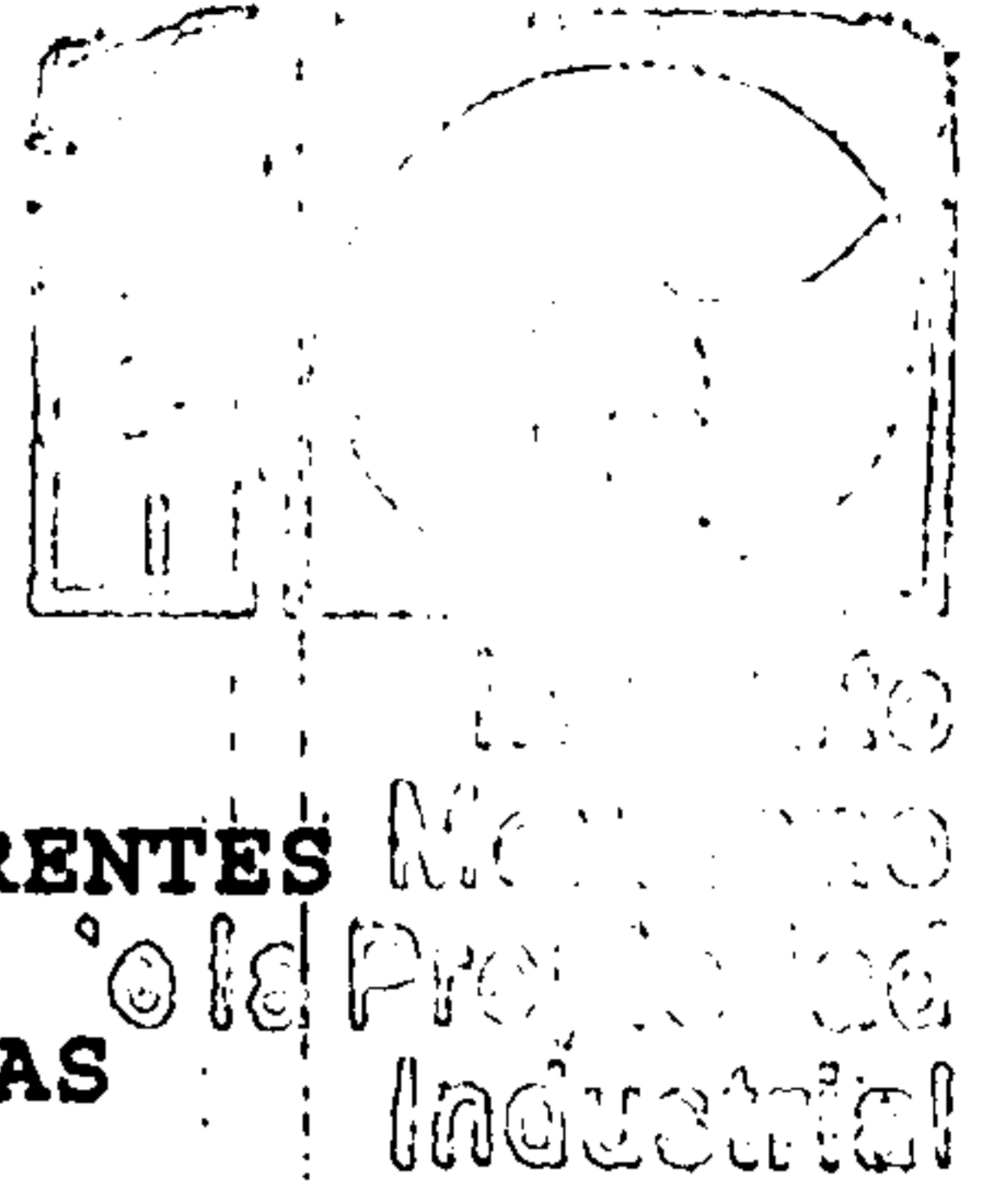
Fecha de expedición: 13 de junio de 2011

EL DIRECTOR DIVISIONAL DE PATENTES

QUÍM. FABIÁN R. SALAZAR GARCÍA



287426  
13-VI-2011



COMPOSICIONES QUE CONTIENEN EXTRACTOS DE DIFERENTES  
FUENTES ANIMALES Y MÉTODOS PARA PREPARAR LAS  
COMPOSICIONES

5

RECLAMACIÓN DE PRIORIDAD

Esta solicitud reclama el beneficio de la fecha de presentación de la solicitud de Patente Serie No. 10/663,353, presentada en septiembre de 2003, pendiente.

10

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere, en general, a las composiciones que tienen un factor de transferencia y, más específicamente, las composiciones que tienen factor de transferencia de diferentes tipos de animales fuente. La presente invención también se refiere a los métodos para preparar las composiciones que tienen diferentes tipos de factor de transferencia y a los métodos para producir o intensificar una respuesta inmunitaria mediada por células T por el sistema inmunitario de un individuo.

20

ANTECEDENTE

Muchos de los patógenos mortales pasan a los humanos precedentes del reino animal. Por ejemplo, los monos son la fuente del virus de inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-I), que causa el síndrome de inmunodeficiencia

25



adquirida (SIDA) y la viruela de los monos, que es semejante a la viruela; se considera que los mamíferos terrestres son la fuente del virus de Ebola; los murciélagos fruteros y cerdos son el origen del virus de Nipah; el virus de Hendra viene de los caballos; el virus responsable de la "influenza de Hong Kong" originada en pollos; y las aves silvestres, especialmente los patos, son la fuente de muchos de los virus de influenza mortales. Muchas enfermedades también tienen reservorios animales. Por ejemplo, los ratones portan el virus de Hanta, las ratas portan la plaga negra y el venado porta la enfermedad de Lyme.

#### *El sistema inmunitario*

Los sistemas inmunitarios de los vertebrados están equipados para reconocer y defender el cuerpo contra organismos patógenos invasores, como los parásitos, bacterias, hongos y virus. Los sistemas inmunitarios vertebrados por lo regular tienen un componente celular y un componente no celular.

El componente celular de un sistema inmunitario puede ser los denominados "linfocitos", o células sanguíneas blancas, de las cuales existen diversos tipos. Es el componente celular de un sistema inmunitario maduro



el. que normalmente monta una respuesta primaria, específica para invadir a los patógenos, estando también involucrado en una respuesta secundaria, específica hacia los patógenos.

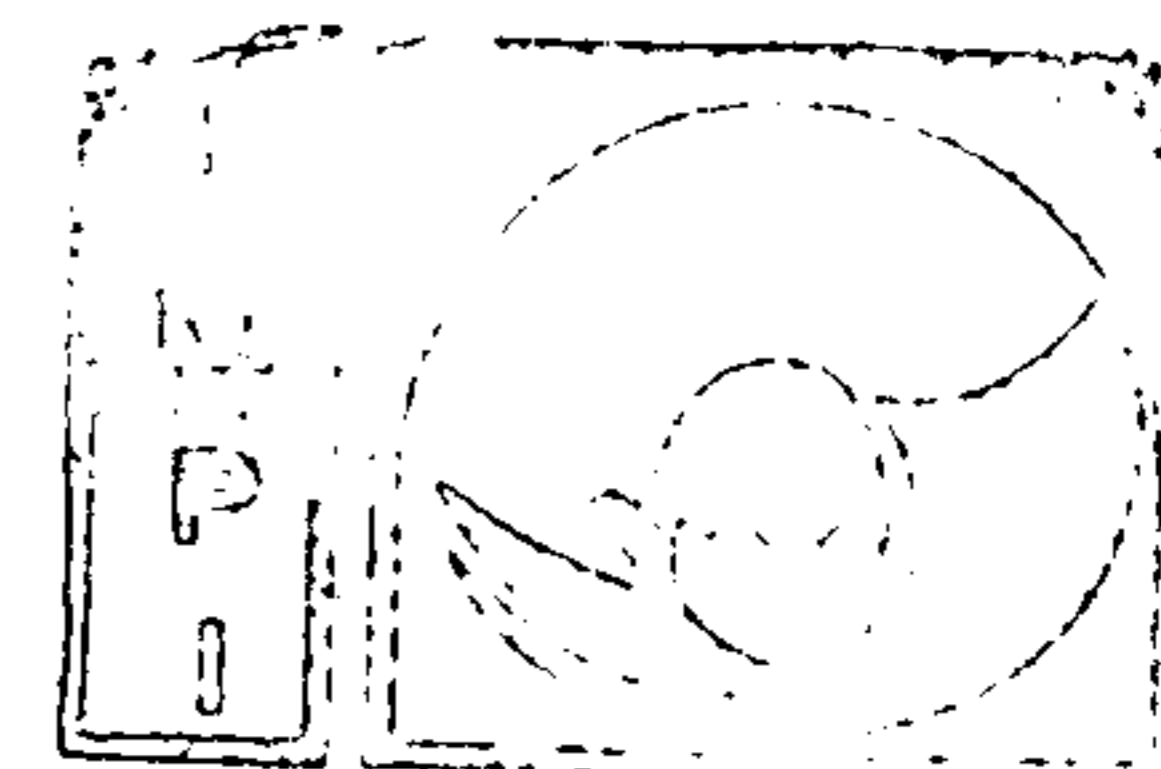
5

En la respuesta primaria, o inicial a una infección por un patógeno, las células sanguíneas blancas que se conocen como fagocitos localizan y atacan los patógenos invasores. Por lo regular, un fagocito internalizará o "comerá" un patógeno, luego digerirá el patógeno. Además, las células sanguíneas blancas producen y excretan sustancias químicas en respuesta a las infecciones patógenas destinadas a atacar los patógenos o ayudar a dirigir el ataque sobre los patógenos.

15

Solo si una infección por patógenos invasores elude la respuesta inmunitaria primaria es necesaria una respuesta inmunitaria secundaria, específica hacia el patógeno. Cuando esta respuesta inmunitaria secundaria normalmente se retarda, también se conoce como "hipersensibilidad de tipo retardado". Un mamífero, por sí mismo, normalmente no producirá una respuesta inmunitaria secundaria hacia un patógeno hasta aproximadamente siete (7) a aproximadamente catorce (14) días después de haber sido infectado con el patógeno. La

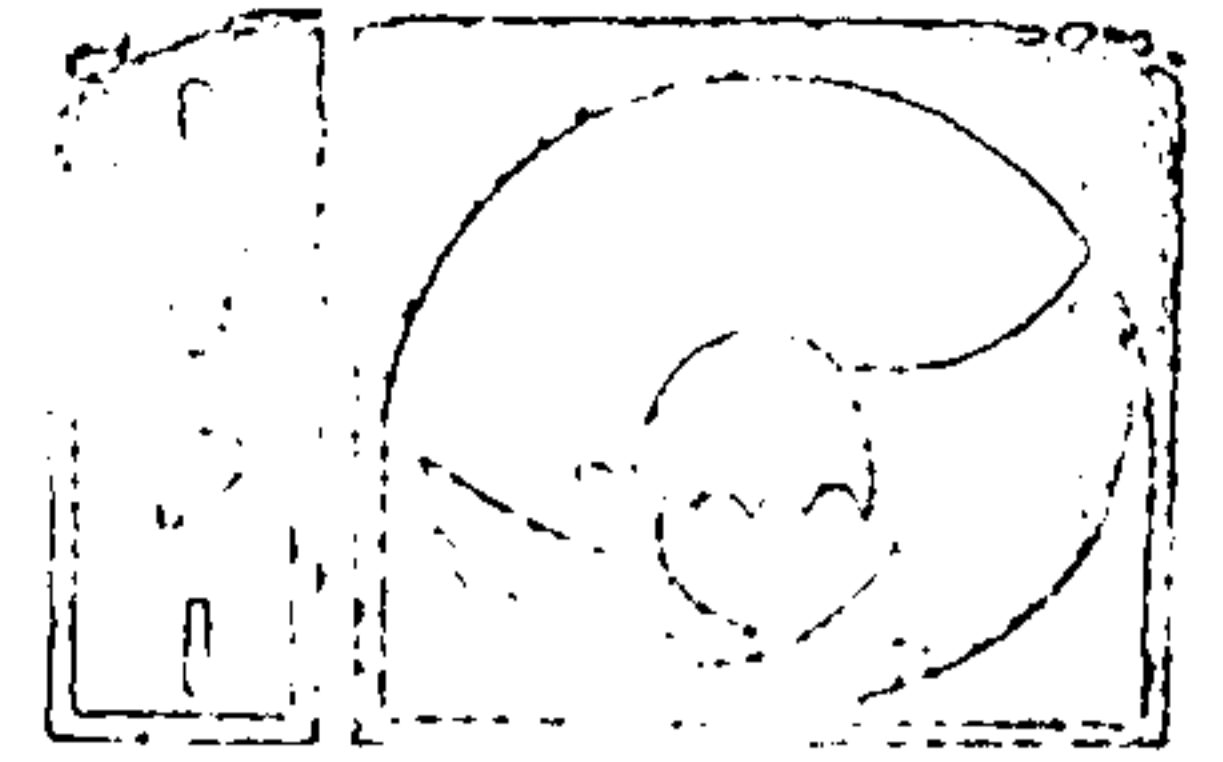
25



respuesta inmunitaria secundaria también se conoce como una inmunidad adquirida hacia los patógenos específicos. Los patógenos tienen una o más proteínas características,

5      las cuales se conoce como "antígenos". En una respuesta  
inmunitaria secundaria, células sanguíneas blancas  
conocidas como linfocitos B, o "células B", y los  
linfocitos T, o "células T", "aprenden" a reconocer uno o  
10     más de los antígenos de un patógeno. Las células B y las  
células T trabajan juntas para generar proteínas  
denominadas "anticuerpos" que son específicas para (por  
ejemplo configuradas para unirse o de otro modo  
"reconocer") uno o más de ciertos antígenos sobre un  
patógeno.

15           Las células T son responsables principalmente de la  
hipersensibilidad secundaria o de tipo retardado, la  
respuesta inmunitaria a un patógeno o agente antigénico.  
Existen tres tipos de células T: células T cooperadoras,  
células T supresoras y células T específicas del  
20     antígeno, que también se conocen como linfocitos T  
citotóxicos (lo que significa que "asesinan células")  
(los CTL) o células T asesinas o células asesinas  
naturales (NK). Las células T cooperadoras y las T  
supresoras, aunque no específicas para algunos antígenos,  
25     realizan funciones de acondicionamiento (por ejemplo la



inflamación que normalmente acompaña una infección) que ayuda a eliminar a los patógenos o agentes antigénicos de un hospedero infectado.

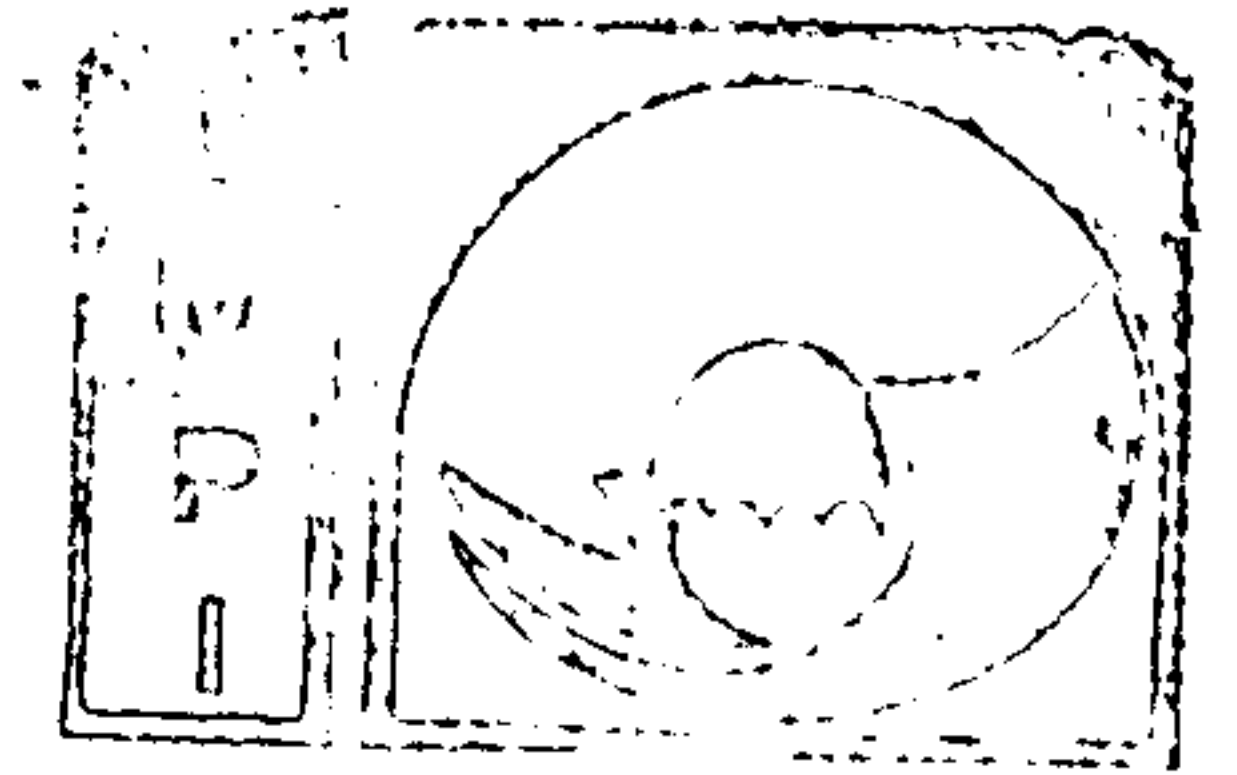
5 Los anticuerpos, que constituyen solo una parte del componente no celular de un sistema inmunitario, reconocen antígenos específicos y, de este modo, se dice que son "específicos del antígeno". Los anticuerpos generados entonces ayudan básicamente a las células

10 sanguíneas blancas a ubicar y eliminar del cuerpo al patógeno. Por lo regular, una vez que una célula sanguínea blanca ha generado un anticuerpo contra un patógeno, las células sanguínea blanca y todas sus progenitoras siguen produciendo el anticuerpo. Después de

15 que se elimina una infección, una pequeña cantidad de células T y B que corresponden a los antígenos reconocidos se mantienen en un estado "latente". Cuando los agentes patogénicos o antigénicos correspondientes de nuevo infectan al hospedero, las células T y células B

20 "latentes" se activan y, en aproximadamente cuarenta y ocho (48) horas, inducen una respuesta inmunitaria rápida. Al responder de este modo, el sistema inmunitario monta una respuesta inmunitaria secundaria hacia un patógeno, se dice que el sistema inmunitario tiene una

25 "memoria" para ese patógeno.



Instituto

Mexicano

de la Propiedad

Industrial

También se sabe que los sistemas inmunitarios de mamífero producen proteínas más pequeñas conocidas como "factores de transferencia", como parte de una respuesta inmunitaria secundaria a los patógenos infecciosos. Los factores de transferencia son otra parte no celular de un sistema inmunitario de mamífero. Se piensa que los factores de transferencia específicos del antígeno son estructuralmente análogos a los anticuerpos, pero a una escala molecular mucho más pequeña. Los factores de transferencia y anticuerpos específicos del antígeno tienen lugares específicos del antígeno. Además, los factores de transferencia y los anticuerpos tienen regiones altamente conservadas que interactúan con sitios receptores en sus células efectoras respectivas. En las moléculas del factor de transferencia y anticuerpo una tercera región, "ligador", conecta los sitios específicos del antígeno y las regiones altamente conservadas.

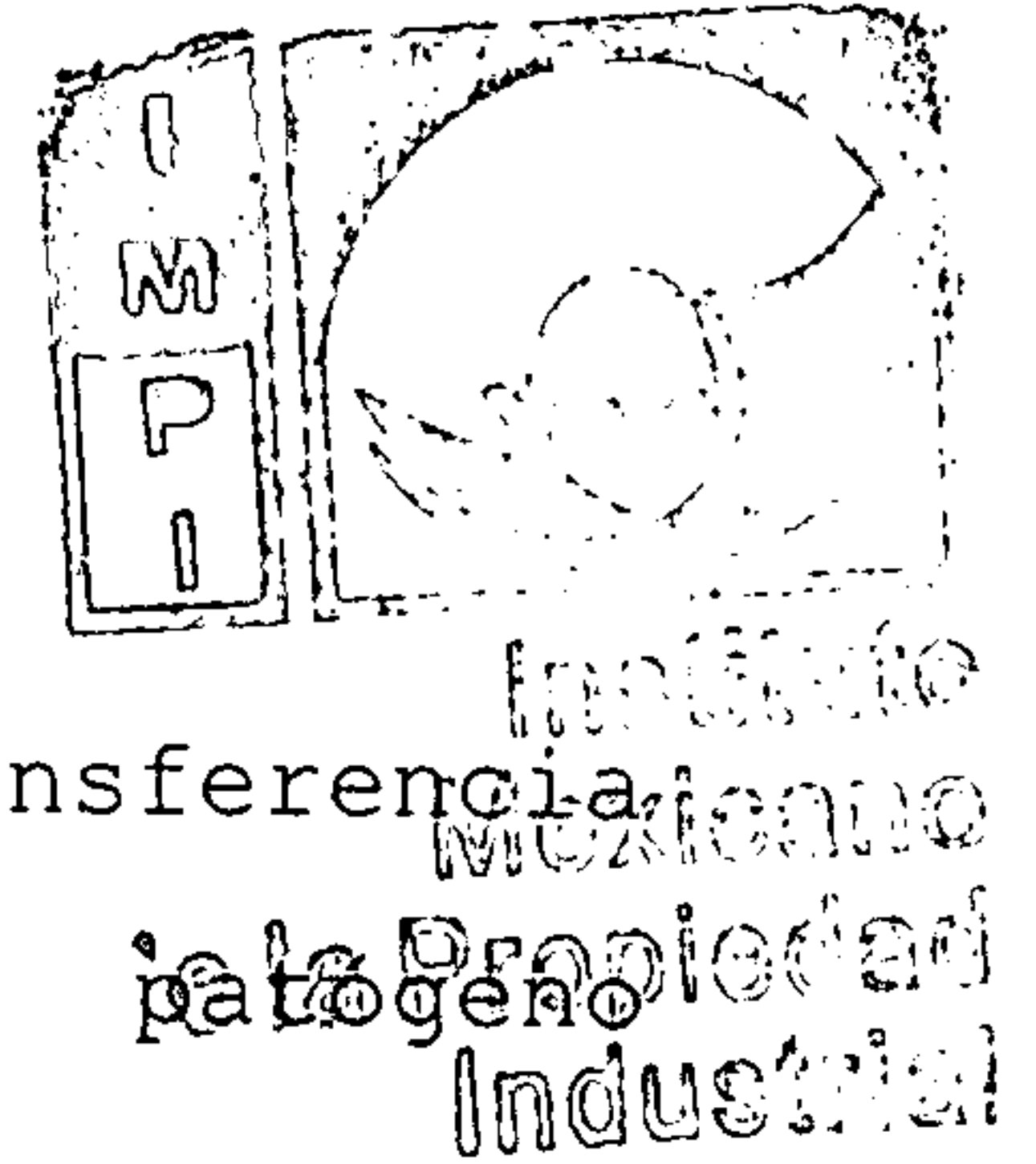
*La función del factor de transferencia en el sistema  
inmunitario*

El factor de transferencia es un aislado de linfocitos de peso molecular bajo. En pocas palabras, los factores de transferencia pueden tener especificidad para antígenos individuales. Las Patentes de Estados Unidos 5,840,700 y 5,470,835, ambas publicadas para



Kirkpatrick y col., (en adelante mencionadas en forma colectiva como "las Patentes de Kirkpatrick"), describen el aislamiento de los factores de transferencia específicos para ciertos antígenos. En un sentido amplio los factores de transferencia "específicos" han sido generados de cultivos celulares de linfocitos monoclonales. Aún si estos factores de transferencia se generan contra un patógeno individual, estos tienen especificidad para una variedad de lugares antigénicos de ese patógeno. Así pues, se dice que estos factores de transferencia son "específicos del patógeno" en lugar de específicos del antígeno. Del mismo modo, los factores de transferencia que se obtienen de un hospedero que ha sido infectado con un cierto patógeno son específicos del patógeno. Aunque tales preparados muchas veces se conocen en la técnica como "específicos del antígeno" por su habilidad para producir una respuesta inmunitaria secundaria cuando esta presente un antígeno particular, en estos preparados también pueden estar presentes factores de transferencia con diferentes especificidades así pues, incluso los denominados preparados de factores de transferencia específicos del patógeno, "específicos del antígeno" pueden ser específicos para una variedad de antígenos.

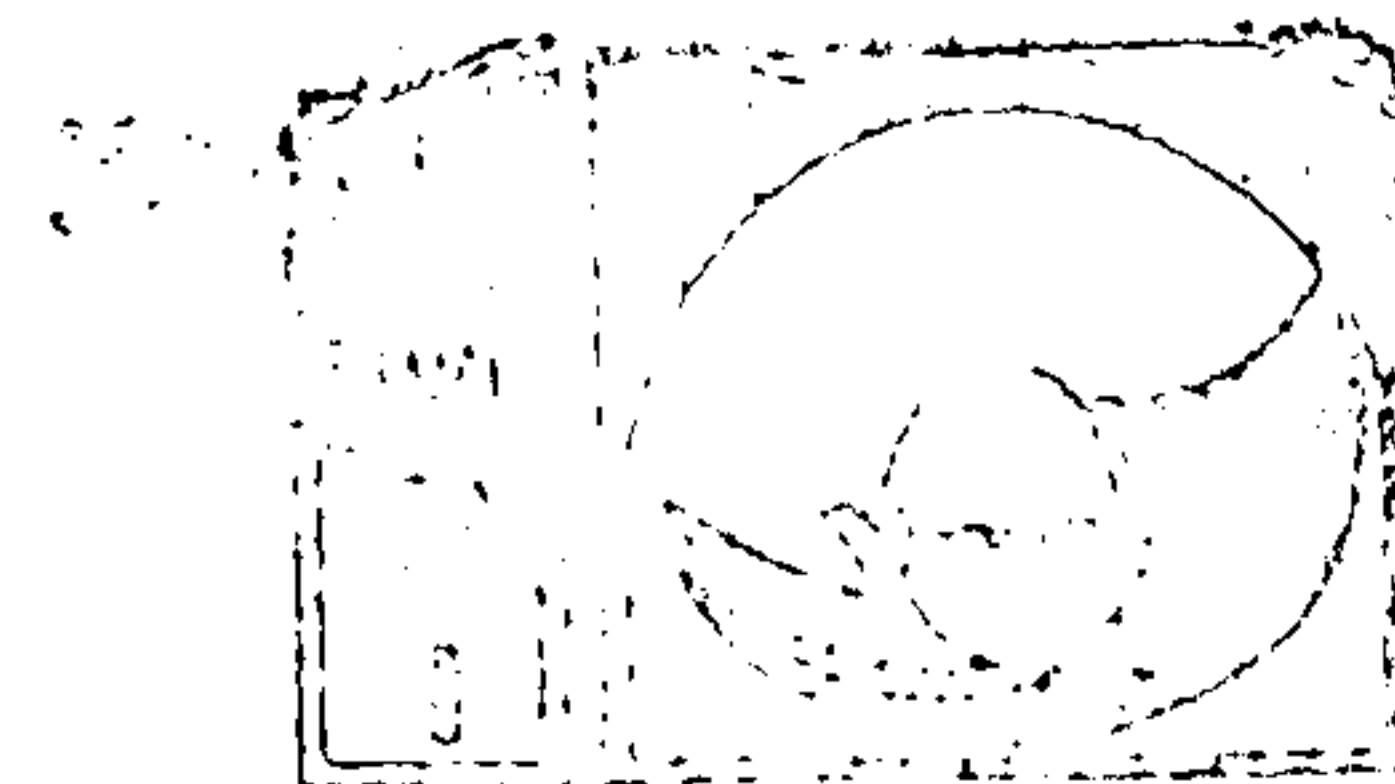




Además, se cree que los factores de transferencia  
específicos del antígeno y específicos del patógeno  
pueden hacer que un hospedero desencadene una respuesta  
inmunitaria de hipersensibilidad de tipo retardado hacia  
5 los patógenos o antígenos para los cuales tales moléculas  
factores de transferencia no son específicas. El factor  
de transferencia "hace salir" por lo menos las células T  
no específicas, las células T inductoras y las T  
supresoras, para un patógeno infeccioso o agente  
10 antigénico para facilitar una respuesta inmunitaria  
secundaria, o de hipersensibilidad de tipo retardado  
hacia el patógeno infeccioso o agente antigénico.

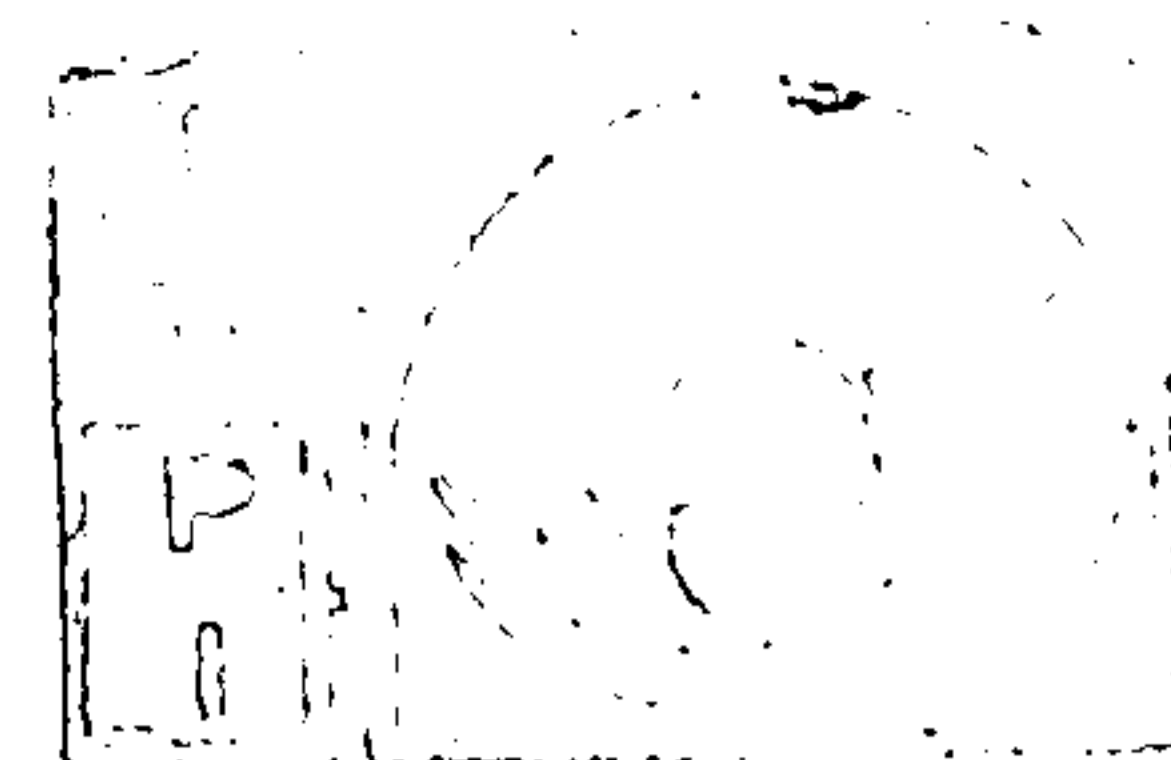
Normalmente, el factor de transferencia incluye un  
15 aislado de proteínas de peso moleculares menores de  
aproximadamente 10,000 daltons (D) que sean han obtenido  
de mamíferos inmunológicamente activos. Es sabido que el  
factor de transferencia, si se adiciona in vitro o in  
vivo a los sistemas celulares inmunitarios de mamífero,  
20 mejora o normaliza la respuesta del sistema inmunitario  
del mamífero receptor.

Los sistemas inmunitarios de recién nacidos  
normalmente no han desarrollado, o "madurado", suficiente  
25 para defender efectivamente al recién nacido contra



Instituto  
Mexicano  
de Propiedad  
Industrial

patógenos invasores. Además, antes del nacimiento, muchos mamíferos son protegidos de una amplia variedad de patógenos por sus madres. Así pues, muchos mamíferos recién nacidos no pueden desencadenar inmediatamente una respuesta secundaria a una variedad de patógenos. En cambio, los mamíferos recién nacidos normalmente reciben inmunidad secundaria a los patógenos a través de sus madres. Una forma bien conocida en la que las madres refuerzan los sistemas inmunitarios de los recién nacidos es proporcionando al recién nacido una serie de factores de transferencia. En los mamíferos, el factor de transferencia lo proporciona la madre a un recién nacido en el calostro, que normalmente es sustituido por la leche materna después de un día o dos. El factor de transferencia básicamente transfiere al recién nacido la inmunidad adquirida, específica de la madre (es decir, la hipersensibilidad de tipo retardado). Esta inmunidad transferencia normalmente acondiciona las células del sistema inmunitario del recién nacido para reaccionar contra los patógenos en una forma específica del antígeno, también en un modo no específico del antígeno o el patógeno, hasta que el sistema inmunitario del recién nacido puede por sí mismo defenderse de los patógenos. Así pues, cuando está presente el factor de transferencia, el sistema inmunitario del recién nacido



esta acondicionado para reaccionar a los patógenos con una respuesta de hipersensibilidad, como la que sucede con una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado, común. Por consiguiente, se dice que el factor de transferencia "arranca" la respuesta de los sistemas inmunitarios a los patógenos.

Una buena parte de la investigación que involucra el factor de transferencia se ha realizado en años recientes. En la actualidad, se considera que el factor de transferencia es una proteína con una longitud de aproximadamente cuarenta y cuatro (44) aminoácidos. El factor de transferencia normalmente tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 3000 a aproximadamente 5000 daltons (Da), o aproximadamente 3 kDa a aproximadamente 5 kDa, pero puede ser posible que las moléculas del factor de transferencia tengan pesos moleculares fuera de este intervalo. También se piensa que el factor de transferencia tiene tres fracciones funcionales, cada una de las cuales puede incluir diferentes tipos de moléculas del factor de transferencia: una fracción inductora; una fracción supresora inmunitaria y una fracción específica del antígeno. También se cree que el factor de transferencia tiene una porción nucleósido que podría estar conectada a



la molécula proteína o separada de esta, que puede intensificar la habilidad del factor de transferencia para hacer que un sistema inmunitario de mamífero desencadene una respuesta inmunitaria secundaria. La porción nucleósido puede ser parte de las fracciones inductora o supresora del factor de transferencia.

La región específica del antígeno de los factores de transferencia específicos del antígeno, según se piensa, comprenden aproximadamente ocho (8) a aproximadamente doce (12) aminoácidos. Una segunda región altamente conservada de aproximadamente diez (10) aminoácidos es considerada una región de unión al receptor de células T de afinidad muy alta. Los aminoácidos restantes pueden contribuir a ligar las dos regiones activas o pueden tener otras propiedades todavía no descubiertas. La región específica del antígeno de una molécula factor de transferencia, que es análoga a la estructura específica del antígeno conocida de un anticuerpo, pero a una escala de peso molecular mucho más pequeña, parece ser hipervariable y esta adaptada para reconocer una proteína característica en uno o más patógenos. Se piensa que las fracciones inductora y supresora inmunitarias imparten al factor de transferencia su habilidad para acondicionar las diferentes células del sistema inmunitario de modo

