



(11) Número de Publicação: **PT 799061 E**

(51) Classificação Internacional:
A61M 1/36 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1995.12.22	(73) Titular(es): ARUBA INTERNATIONAL PTY. LTD. 14/1465 IPSWICH ROAD ROCKLEA, QLD 4106 AU
(30) Prioridade(s): 1994.12.22 AU PN0307/94	
(43) Data de publicação do pedido: 1997.10.08	
(45) Data e BPI da concessão: 2007.03.07 005/2007	(72) Inventor(es): KARIM ROUAN CHAM AU BILL E. CHAM AU
	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **TRATAMENTO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES E RELACIONADAS.**

(57) Resumo:
TRATAMENTO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES E RELACIONADAS.

RESUMO

"TRATAMENTO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES E RELACIONADAS"

Um método para a remoção de colesterol, triglicéridos e outros lípidos de plasma animal, soro ou outras fracções de sangue convenientes, como um sistema de fluxo descontínuo, compreendendo o método retirar sangue de um sujeito, separar a fracção necessária do sangue e misturar com uma mistura solvente que extrai os lípidos que formam a fracção, depois do que a fracção delipidada é recombinada com as células do sangue e retornada ao sujeito, caracterizado pelo facto do passo de extracção do solvente ser executado separadamente e remotamente formar o sujeito. A fracção delipidada é lavada com um segundo solvente antes de ser recombinada com as células de sangue. Para assegurar que a fracção delipidada é livre de todo o solvente de extracção, a fracção é misturada com um absorvente específico para o solvente que está a ser removido. O absorvente preferido é uma gota polimérica macroporosa contida nos poros de um vidro de sinterizado ou de esfera plástica, sendo a gota capaz de absorver as moléculas orgânicas de uma solução aquosa. Por se tratar o plasma, o soro ou outra fracção de sangue conveniente de um paciente através destes métodos, a reologia do sangue de um paciente com circulação sanguínea deficiente pode ser melhorada. Adicionalmente, ocorre uma regressão rápida da arteriosclerose coronária.

DESCRIÇÃO

"TRATAMENTO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES E RELACIONADAS"

ESTA INVENÇÃO refere-se à delipidação de plasma ou de soro de sangue animal (cujo termo indicará seres humanos) ou fracções de sangue.

Em particular, é dirigida à remoção de colesterol, triglicéridos e outros lípidos, e toxinas solúveis gordas - por exemplo, insecticidas - do plasma do sangue ou soro do sangue animal.

TÉCNICA ANTECEDENTE

As doenças cardiovasculares são responsáveis por um número significativo de mortes nos países mais industrializados.

Uma tal doença é a arteriosclerose a qual é caracterizada pelo espessamento por gordura local nos aspectos interiores dos vasos grandes que fornecem sangue ao coração, ao cérebro e a outros órgãos vitais. Estas lesões obstruem o lúmen do vaso e resulta em isquémia do tecido fornecido pelo vaso. A isquémia prolongada ou repentina pode resultar num ataque cardíaco clínico ou apoplexia de que o paciente pode ou não pode recuperar.

O relacionamento entre o lípido alimentício, o colesterol do soro e a arteriosclerose foi reconhecido há muito tempo. Em muitos estudos epidemiológicos foi mostrado que uma única medida de colesterol de soro provou ser um prognosticador significativo da ocorrência de

doença cardíaca coronária.

Assim a alimentação é o elemento básico de toda a terapia para a hiperlipidémia (quantidade excessiva de gordura no plasma). No entanto, o uso de dieta como um modo primário de terapia exige um maior esforço por parte dos médicos, nutricionistas, dietistas e de outros profissionais de saúde.

Se a modificação alimentar for mal sucedida, a terapia de fármaco é uma alternativa. Vários fármacos, usados singularmente ou em combinação, estão disponíveis. No entanto, não há nenhuma evidência directa que qualquer fármaco que baixa o colesterol pode ser administrado com segurança durante um período estendido.

Uma combinação do fármaco com a alimentação pode ser necessária para reduzir a concentração de lípidos do plasma. Os fármacos de hipolipidémicos são portanto usados como um suplemento para o controlo alimentar.

Muitos fármacos são eficientes em reduzir os lípidos do sangue, mas nenhum trabalha em todos os tipos de hiperlipidémia e todos têm efeitos colaterais indesejáveis. Não há nenhuma evidência conclusiva de que os fármacos hipolipidémicos podem causar a regressão da arteriosclerose. Assim, apesar de progresso em alcançar o abaixamento de colesterol do plasma para prevenir a doença de coração através da alimentação, das terapias de fármaco, dos procedimentos de revascularização cirúrgicos e da angioplastia, a arteriosclerose permanece a causa principal de morte nos Países Ocidentais.

Em vista do acima, novas abordagens têm sido procuradas para

reduzir a quantidade de lípido no plasma de homozigotos e do de heterozigotos para os quais os fármacos orais não são eficientes.

A terapia de plasmaferese (troca de plasma) tem sido desenvolvida e envolve a substituição do plasma do paciente com o plasma dador ou mais usualmente uma fracção de proteína de plasma. Este tratamento pode resultar em complicações devido à possível introdução de proteínas externas e a transmissão de doenças infecciosas. Adicionalmente, a troca de plasma retira todas as proteínas de plasma assim como a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), a lipoproteína de baixa densidade (LDL), e a lipoproteína de alta densidade (HDL).

É sabido que o HDL está inversamente correlacionado com a gravidade das lesões arteriais coronárias assim como com a probabilidade que estas progredirem. Portanto, a remoção de HDL não é vantajosa.

As técnicas de aferese conhecidas também existem as quais podem remover o LDL do plasma. Estas técnicas incluem a absorção de LDL em gotas de heparinagarose (cromatografia de afinidade) ou a utilização de anticorpos de LDL imobilizados. Outros métodos actualmente disponíveis para a remoção de LDL envolvem a absorção de filtração de cascata para o sulfato de dextrano imobilizado e para a precipitação de LDL a pH baixo na presença de heparina. Cada método remove especificamente o LDL mas não o HDL.

A afarese de LDL tem, no entanto, desvantagens. As quantidades significativas de outras proteínas de plasma são removidas durante a afarese e para se obter uma redução sustentada em colesterol de LDL, a afarese de LDL deve ser executada frequentemente (até uma vez por semana). Além do mais, a remoção de LDL pode ser contra

produtiva uma vez que os baixos níveis de LDL do sangue podem resultar em síntese de colesterol celular aumentada.

Para satisfazer a necessidade para um método de se conseguir uma redução no colesterol do plasma em hipercolesterolemia familiar homozigosa, hipercolesterolemia familiar heterozigosa e pacientes com hiperlipidémia adquirida diferente do que por dieta, terapia de fármaco, afarese de LDL, ou uma combinação destes, um processo extra de eliminação de lípido corporal, denominado "afarese de colesterol", foi desenvolvido. Na afarese de colesterol, o sangue é retirado de um sujeito, o plasma separado do sangue e misturado com uma mistura de solvente a qual extrai o lípido do plasma, depois do que o plasma delipidado é re combinado com as células do sangue e retornado ao sujeito.

Em mais detalhe, a afarese de colesterol resulta na remoção de gorduras do plasma ou do soro. No entanto, ao contrário da afarese de LDL, as proteínas que transportam a gordura (apolipoproteínas) permanece solúvel no plasma ou no soro tratado. Assim as apolipoproteínas de VLDL, LDL e HDL estão presentes no plasma ou no soro tratado. Estas apolipoproteínas, em particular as apolipoproteínas A 1 do HDL desengordurado no plasma ou no soro, são responsáveis pela mobilização de quantidades excessivas de gorduras depositadas tais como o colesterol nas artérias, placas, ou de quantidades excessivas de triglicéridos, tecido adiposo, ou toxinas solúveis gordas que estão presentes no tecido adiposo. Esta quantidade excessiva de gorduras ou toxinas são transferidas para o plasma ou para o soro, ligadas às lipoproteínas recentemente reunidas. Assim através da aplicação de outro procedimento de afarese de colesterol, estas gorduras ou toxinas indesejáveis são sucessivamente removidas do plasma e assim do corpo.

A vantagem principal deste procedimento é que o LDL e o HDL não são assim removidos do plasma mas somente o colesterol, alguns fosfolípidos e triglicéridos consideráveis. A patente norte americana No. 4 895 558 descreve tal sistema, enquanto a afarese de colesterol supera as faltas de tratamentos dietéticos e/ou de fármacos e outras técnicas afaréticas, os aparelhos existentes para a afarese de colesterol não fornecem um processo seguro suficientemente rápido. Para uso num cenário clínico, é necessário o aparelho o qual efectua a delipidação mais eficientemente. Além do mais, os índices de fluxo da ordem de 70 mL/min são necessários para a afarese de colesterol de um sujeito humano.

Assim a afarese de colesterol descrita na patente norte americana acima mencionada No. 4 895 558 foi melhorada por se incorporar no sistema um rotor para dispersar o plasma que entra lateralmente no solvente de extracção na forma de gotículas para melhorar a eficiência da separação. Este sistema melhorado é descrito no pedido de patente internacional WO 9503840A.

Infelizmente, a prática estabeleceu que os sistemas de afarese de colesterol descritos acima ainda sofrem de um número de desvantagens.

A primeira desvantagem é a natureza explosiva dos solventes usados para delipidar este plasma. Estes solventes estão, pela mesma natureza dos sistemas contínuos, em proximidade do paciente e do pessoal médico. Este perigo está claramente presente até ao fim do processo de delipidação o qual normalmente corre durante várias horas.

A segunda desvantagem é que, nos sistemas contínuos prévios, um

procedimento confiável não está disponível para remover totalmente todos os solventes usados na delipidação antes do plasma tratado ter retornado ao paciente.

Em particular, o uso do solvente preferido 1-butanol na delipidação é de interesse uma vez que agora pode ser estabelecido que o solvente pode estar presente como de 1% a 5% do plasma tratado que é retornado ao paciente. Isto é porque os sistemas contínuos só podem incluir uma única lavagem para remover os solventes tais como o 1-butanol e uma única lavagem é agora verificada como sendo insuficiente. Não é possível fornecer multi-lavagens subsequentes num sistema contínuo porque o paciente teria que ser fornecido com um volume inaceitável de sangue para manter cada etapa do sistema total e o paciente também seria submetido a um factor de perigo aumentado da exposição prolongada aos solventes.

A toxicidade a longo prazo de 1-butanol não é conhecida, especialmente quando directamente presente no fluxo de sangue - pode atravessar a barreira do sangue do cérebro, certamente, o contacto externo com este solvente é conhecido por causar irritação nas membranas das mucosas, dermatites de contacto, dores de cabeça, vertigens e sonolência.

Uma terceira desvantagem é a que os sistemas contínuos descritos acima não são convenientes para a delipidação do soro. Se o soro pode ser delipidado, haveria a vantagem de se alterar favoravelmente a reologia do sangue pelo que a viscosidade vai diminuir a seguir à delipidação resultando em melhor hemodinâmica para a originalmente deficiente circulação do sangue.

Ainda uma quarta desvantagem é que a delipidação num sistema

contínuo é empreendido durante várias horas. À parte da exposição prolongada aos solventes perigosos como discutido acima, o equipamento e o pessoal estão comprometidos a um único paciente. Como a remoção de plasma ou de outras fracções de sangue e seu retorno subsequente ao paciente como cada passo individual só leva alguns minutos, seria vantajoso se o passo relativamente prolongado de delipidação pudesse ser empreendido fora do local, libertando assim o paciente, o pessoal médico e o equipamento para outras questões.

Finalmente, num sistema contínuo, é só claramente a fracção de sangue do próprio paciente que pode ser retornado a esse paciente. No entanto, por exemplo, se o plasma ou o soro do paciente pudessem ser removidos e tratados remotamente do paciente, então quer o plasma ou o soro autólogo ou não autólogo podiam ser retornados ao paciente numa data posterior.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É um objecto da presente invenção superar, ou pelo menos melhorar, as desvantagens acima citadas na provisão de um método para a delipidação não só de plasma mas também de soro e outras fracções de sangue as quais substancialmente reduzem a exposição do paciente aos solventes potencialmente perigosos usados, os quais também podem eficientemente remover todos os vestígios de solvente(s) usados nessa delipidação.

É ainda um outro objectivo fornecer um método pelo qual um plasma ou um soro podem ser tratados remotamente desse paciente.

Em um aspecto da presente invenção, é fornecido um método para a

remoção de colesterol, triglicéridos e outros lípidos do plasma animal, soro ou outras fracções convenientes de sangue, como um sistema de fluxo descontínuo, compreendendo o referido método a separação da fracção necessária do sangue e a mistura com uma mistura de solvente que extrai os referidos lípidos da fracção, depois do que a fracção delipidada pode ser recombinada com as células de sangue caracterizado pelo facto do passo de extracção do solvente ser executado separadamente e remotamente do sujeito.

Em particular, é fornecido um método para a remoção extracorporal de lípidos seleccionados do colesterol, triglicéridos e outros lípidos de plasma animal, soro ou outras fracções de sangue convenientes, compreendendo os referidos métodos: o fornecimento de plasma, soro ou outras fracções de sangue convenientes, a mistura com um solvente de extracção ou uma mistura de solvente de extracção os quais extraem os referidos lípidos da fracção, a remoção do solvente de extracção da fracção depidada por se misturar a fracção depidada com um absorvente específico para o solvente de extracção na presença de esferas sinterizadas, caracterizado pelo facto do absorvente estar contido nos poros das esferas sinterizadas.

De um modo preferido, como parte do passo de extracção do solvente, as gotas são usadas quando se misturam as fracções de sangue com o solvente. De um modo mais preferido, as gotas têm uma densidade substancialmente a meio entre a densidade da fracção e a densidade da mistura de solvente. Isto assegura a mistura eficiente com uma área de superfície grande, aumentando a eficiência da extracção e também serve como um bom separador do plasma do solvente quando é usada a centrifugação para isolar as fases depois da extracção.

De um modo preferido, para se obter uma densidade substancialmente a meio entre a densidade da fracção e a densidade da mistura do solvente, as gotas contêm ar capturado.

De um modo mais preferido, como a densidade do plasma é aproximadamente de 1,006 g/mL e os solventes usados geralmente têm uma densidade aproximadamente de 0,8 g/mL, a densidade das gotas será de cerca de 0,9 g/mL.

As gotas podem ser fabricadas a partir de qualquer material aceitável tal como o vidro ou o plástico.

Logo que a fase que contém a fracção delipidada resultante tiver sido isolada, todos os vestígios do solvente de extracção devem ser removidos antes da fracção ser recombinação com as células de sangue.

Um meio para remover este solvente é lavar com um outro solvente, de um modo preferido éter de dietilo, para remover substancialmente todo o solvente original usado no passo de extracção.

De um modo mais preferido, quatro (4) lavagens são empreendidas.

De acordo com o método inventivo, a remoção eficiente do solvente de extracção pode ser alcançada por se misturar a fracção delipidada com um absorvente específico para o solvente que está a ser removido.

O absorvente está contido nos poros de esferas sinterizadas.

De um modo mais preferido, as esferas sinterizadas são

aproximadamente de 2 a 5 mm em diâmetro com os poros das esferas a serem menores do que 50 Å em diâmetro. De um modo o mais preferido, as esferas são fabricadas de vidro.

De um modo preferido, os absorventes usados nas esferas sinterizadas são as gotas poliméricas de macroporos para absorver as moléculas orgânicas de soluções aquosas comercializadas pela firma Bio-Rad Laboratories sob a marca registada Bio-Beads SM.

Se o solvente usado para delipidar a fracção for o 1-butanol, então o absorvente é de um modo preferido o Bio-Beads SM-2.

De um modo preferido, o absorvente é mantido numa câmara a qual é adaptada para permitir que a fracção delipidada passe através de ou sobre o absorvente pelo menos duas vezes se uma única passagem for insuficiente para remover todo o solvente.

De um modo preferido, como parte do isolamento da fase que contém a fracção delipidada, essa fase é subsequentemente lavada com um outro solvente, de um modo preferido éter de dietilo, para remover uma quantidade substancial do solvente original antes do tratamento com o absorvente.

De um modo mais preferido, a fase é lavada pelo menos três (3) vezes.

O plasma pode ser plasma humano ou plasma de outros animais vivos. O plasma pode ser obtido a partir do sangue animal ou humano por técnicas de separação de plasma conhecidas as quais incluem a separação centrífuga, a filtração e semelhantes.

Semelhantemente, o soro ou outra fracção que contém lípido pode ser derivado do ser humano ou outros animais vivos por técnicas conhecidas.

Os solventes convenientes para a extracção compreendem misturas de hidrocarbonetos, éteres e álcoois. Os solventes preferidos são misturas de álcoois mais fracos com éter mais fracos. Os álcoois mais fracos incluem convenientemente aqueles que não são apreciavelmente miscíveis com o plasma e estes podem incluir os butanóis (butano-1-ol e butano-2-ol). Os éteres C14 também são preferidos e estes podem incluir os éteres de propilo (o éter de di-isopropilo e o éter de propilo). Outros solventes que podem ser aplicáveis incluem as aminas, ésteres, hidrocarbonetos e misturas com a condição de que o solvente pode (1) rapidamente e de um modo preferido remover o colesterol do plasma, (2) ser substancialmente imiscível com o plasma, (3) pode ser removido do plasma, e (4) não desnatura as fracções desejadas. As composições de solventes preferidas são butanol com éter de di-isopropilo e estes podem estar na relação de 0 % - 40 % do álcool a 100 % - 60 % de éter.

Os exemplos seguintes ilustram adicionalmente o método inventivo o qual não é um tratamento do corpo humano ou animal mas um método para a remoção extracorporal de lípidos do sangue ou de fracções do sangue.

Materiais e Métodos

Animais

Os galos usados neste estudo eram da estirpe de White Leghorn Hiline e foram obtidos como pintos com um dia de vida. Todos galos

com 8 semanas de vida foram transferidos para jaulas individuais. A água e a alimentação foram fornecidas sem limite. Às oito semanas de idade, 15 pássaros de controlo foram alimentados com uma ração para aves comercial durante 31 dias e um outro grupo de 30 pássaros foi injectado subcutaneamente em cada dia com 5 mg de dietilestilboestrol (DES) em óleo de sésamo durante um período de 31 dias. Além do mais eles foram alimentados com a mesma alimentação comercial a qual foi suplementada com 2,6 % (p/p) de colesterol durante um período de 31 dias. Quinze animais do grupo tratado com DES foi depois submetido a afarese de lípido (LA). Quinze animais do grupo tratado com DES teve tratamentos simulados. Logo que os tratamentos de LA ou simulados começaram, todos os animais foram alimentados com a ração para aves normal, excepto durante o próprio tratamento real quando os animais foram mantidos fora da sua alimentação durante três horas a seguir à reinfusão do seu sangue autólogo. Os animais foram sacrificados dois dias a seguir ao 4º tratamento, de LA ou simulado.

Procedimento de Afarese de Lípido

Aproximadamente 25 % do volume de sangue calculado foi reunido de uma veia braquial do animal com uma agulha de medida 21 e seringa. O volume de sangue total foi calculado em 8 por cento do peso de corpo. O sangue foi reunido em tubos heparinizados e imediatamente centrifugado a 900 g durante 5 minutos à temperatura ambiente. As células do sangue foram suspensas numa quantidade de salina equivalente ao volume de plasma e foram reinfundidas no animal. O plasma foi mantido refrigerado durante doze horas e foi então delipidado durante 20 minutos com uma mistura de butanol e éter de di-isopropilo (DIPE), 25:75 (v/v), numa relação de um volume de plasma para dois volumes da mistura de butanol-DIPE (fase

orgânica). As gotas de plástico inerte com uma densidade de 0,9g/mL (1 g) foram adicionadas à mistura. Depois da extração, a mistura foi centrifugada a 900 g durante 2 minutos para separar o plasma e as fases orgânicas. A fase orgânica (camada superior) foi removida, livre de fase de plasma, por se aspirar cuidadosamente com uma pipeta de pasteur sob vácuo. Os vestígios de butanol na fase de plasma foram lavados fora com quatro volumes de éter de dietilo (DEE) durante 2 minutos por rotação de tambor vertical a 30 rpm. A mistura foi depois centrifugada a 900 g durante 2 minutos para separar o plasma e as fases de éter. A fase de éter foi subsequentemente removida por aspiração com uma pipeta de pasteur. O éter residual foi removido por evacuação com um aspirador de bomba de água a 37 °C. O plasma foi depois passado através de uma coluna de 5 mL contendo Bio Beads SM-2.

Este procedimento rendeu plasma delipidado. O plasma delipidado foi re-misturado com as células de sangue de uma reunião subsequente de 25 % de sangue o qual foi depois reinfundido através de uma veia braquial nos animais dadores idênticos. A duração do procedimento inteiro, isto é, a remoção de sangue do animal até à reinfusão do sangue tratado de volta ao animal foi aproximadamente de 1 hora. Depois do quarto tratamento de afarese de lípido, os animais foram sacrificados e os seus fígados e aortas foram dissecados. Os procedimentos do tratamento de LA foram repetidos 3 vezes depois do primeiro tratamento.

Procedimentos de Tratamento Simulado

Isto foi essencialmente o mesmo como com o procedimento de LA com a excepção da delipidação de plasma com os solventes orgânicos. O sangue foi reunido em tubos heparinizados e imediatamente

centrifugado a 900 g durante 5 min. O plasma foi separado das células de sangue. As células de sangue foram misturadas com salina no mesmo volume do plasma reunido e reinfundido no animal. O plasma foi mantido refrigerado durante doze horas e depois foi re-misturado com as células de sangue de 25 % de uma reunião de sangue subsequente depois da segunda e/ou subseqüentes separações de plasma. Depois do quarto tratamento de afarese de lípido, os animais foram sacrificados e os seus fígados e aortas foram dissecados. Os procedimentos do tratamento simulado foram repetidos 3 vezes depois do primeiro tratamento.

Preparação de Lípido de Tecido

Os fígados foram pesados, picados com uma lâmina de escalpe e homogeneizados em 0,9 % de solução de cloreto de sódio por 10-12 golpes de um homogeneizador de Vidro Teflon guiado por um motor (1900 rpm). A aorta foi pesada e três vezes o seu peso de 3 mm de gotas de vidro foram adicionados numa garrafa de homogeneização que contém 0,9 % de cloreto de sódio. Os conteúdos foram depois homogeneizados durante um minuto. O lípido do fígado homogeneizado e das amostras da aorta foram extraídos pelo procedimento de Folch e pesados.

Tabela 1 Efeito dos tratamentos de LA e simulado nas concentrações de lípido totais em fígados e aortas de galos hiperlipidémicos.

	CONTROLOS NÃO TRATADOS n = 15	TRATADAS QUATRO APLICAÇÕES DE AFARESE	
		SIMULADO n = 15	LA n = 15
FÍGADO ^a	3,65 ± 0,98	5,53 ± 1,50 ^b	3,72 ± 1,00 ^b
AORTA ^a	6,01 ± 0,97	8,11 ± 2,15 ^c	6,12 ± 0,95 ^c

^a As concentrações de lípido total expressas como g de lípido por 100 g de tecido, significam \pm SD

^{b,c} os valores p foram de $< 0,05$ quando os tratamentos simulados foram comparados com os tratamentos de LA.

Não havia nenhuma diferença estatística entre os valores de tecidos correspondentes no grupo de controlo não tratado e no grupo tratado com LA.

Todos os animais foram sacrificados dois dias depois do tratamento de afarese final.

Humanos

Os pacientes a quem foi empreendido o procedimento de plasmaferese utilizam técnicas transvenosas e sistemas de plasmaferese conhecidos.

A plasmaferese é executada usando uma fistula de veia a veia ou arteriovenosa no antebraço de pacientes. A heparina é dada no começo do procedimento como um bolus de 5 000 unidades, e depois por infusão contínua à razão de 700 unidades por hora ao longo do curso do procedimento. O acesso através das veias antecubitais deve fornecer índices de fluxo de plasma de 25 a 40 mls por minuto.

O sangue tomado de um paciente é imediatamente tratado com ACD-UM (anticoagulante) numa relação de entre 1:8 e 1:16 (ACD-A:sangue). O plasma é separado desta solução usando uma máquina de plasmaferese convencional.

Vinte e cinco por cento de plasma é removido do paciente. Isto representa um por cento do peso ideal de corpo.

Só o primeiro volume da reunião de plasma é substituído com fluido de substituição de plasma ao paciente.

O plasma é mantido refrigerado até doze horas antes da reinfusão de plasma delipidado na troca de uma outra reunião de vinte e cinco por cento de plasma (semanalmente ou quinzenalmente).

O plasma é delipidado e o plasma delipidado é testado para assegurar que todo o solvente foi removido antes do plasma delipidado limpo ser trocado por novo plasma não tratado.

Em uma forma de realização da presente invenção, a passagem do sistema de fluxo contínuo descrito na patente norte americana No. 4 895 558 é modificado para um sistema descontínuo por se sujeitar o volume de sangue apropriado a ser tratado a delipidação num local remoto do paciente.

Em uma outra forma de realização da presente invenção, o sistema de fluxo contínuo descrito no pedido de patente internacional No. WO 9503840A é modificado para um sistema descontínuo por se dispersar o plasma em pequenas gotículas no solvente através dos meios de dispersão remotos do paciente.

Em qualquer das formas de realização acima, o passo de extracção pode incluir, de acordo com a presente invenção, quer lavagem múltipla da fase extraída e/ou usando um absorvente.

Por exemplo, o plasma é delipidado com uma mistura de solvente que

compreende 1-butanol e éter de di-isopropilo. A fracção delipidada é depois lavada três (3) ou quatro (4) vezes com éter de dietilo. Depois da lavagem final, o éter de dietilo é removido por centrifugação e extracção a vácuo a 37 °C. As esferas sinterizadas que contêm Bio-Beads SM-2 são depois misturadas com o plasma delipidado para remover os vestígios finais de 1-butanol.

Conclusões

A administração de DES aos galos resultou numa quantidade significativa de acumulação de gordura (lípidos) nos fígados e na aorta.

Os tratamentos de LA descontínuos que correspondem aproximadamente a um volume de plasma tratado por quatro aplicações de 25% de volume de plasma tratado por tempo resultou em diminuições significativas em ambos os lípidos hepático e aórtico em animais hiperlipidémicos. Além do mais, os animais hiperlipidémicos tratados com LA acabaram com valores de lípidos que foram semelhantes aos animais de controlo.

(i) Estas experiências mostram que as quantidades excessivas de gorduras de corpo na forma de tecido adiposo (triglicéridos) no fígado podem ser removidos por LA; e

(ii) a regressão da arteriosclerose ocorre na aorta por tratamentos com LA.

Resultados semelhantes podem ser esperados para os pacientes humanos.

Por se adaptarem os métodos da técnica anterior a sistemas de fluxo descontínuo, a presente invenção pode remover ou pelo menos reduzir significativamente qualquer perigo para os pacientes e para o pessoal médico da natureza explosiva dos solventes empregues.

Mais ainda, por se usarem os métodos de extracção de solventes melhorados da presente invenção, todos os solventes de extracção potencialmente venenosa podem ser removidos.

Também, o método de extracção de solvente melhorado da presente invenção não é limitado à delipidação de plasma mas também é aplicável à delipidação de soro.

A presente invenção é um sistema descontínuo.

Já é conhecido que o plasma ou o soro podem ser reunidos e armazenados sob condições estéreis num refrigerador ou congelador durante períodos estendidos.

Esta opção leva a vantagens particulares tais como capacitar um banco de plasma ou de soro a ser mantidos o qual é livre de qualquer infecção e quaisquer toxinas solúveis gordas as quais podem ser delipidadas e trocadas por plasma ou soro como necessário.

As formas de realização são descritas por meio de exemplos ilustrativos somente e várias mudanças e modificações podem ser feitas aí sem partir do âmbito como definido nas reivindicações seguintes.

Lisboa, 14 de Maio de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a remoção extracorporeal de lípidos seleccionados a partir de colesterol, triglicéridos e outros lípidos de plasma animal, soro ou outras fracções de sangue convenientes, compreendendo o referido método:
o fornecimento de plasma, soro ou de outra fracção de sangue conveniente,
a mistura com um solvente de extracção ou uma mistura de solvente de extracção a qual extrai os referidos lípidos da fracção, removendo o solvente de extracção da fracção delipidada por se misturar a fracção delipidada com um absorvente específico para o solvente de extracção na presença de esferas sinterizadas, caracterizado pelo facto do absorvente estar contido nos poros das esferas sinterizadas.
2. Método de acordo com a reivindicação 1, pelo que a fracção de sangue contém apolipoproteínas, as quais não são extraídas no passo de extracção e permanecem na fracção delipidada.
3. Método de acordo com a reivindicação 1, pelo que o solvente de extracção é substancialmente removido da fracção delipidada por se lavar pelo menos uma vez com um segundo solvente.
4. Método de acordo com a reivindicação 3, pelo que a fracção delipidada é lavada pelo menos três vezes.
5. Método de acordo com a reivindicação 3 ou com a reivindicação 4, em que o segundo solvente é o éter de dietilo.

6. Método de acordo com qualquer das reivindicações 1-5, em que os poros das esferas são menores do que 50 Å em diâmetro.
7. Método de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6, em que o absorvente é uma gota polimérica macroporosa para a absorção de moléculas orgânicas de uma solução aquosa.
8. Método de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, em que o absorvente é mantido numa câmara a qual é adaptada para permitir que a fracção delipidada passe através ou sobre o absorvente pelo menos duas vezes.
9. Método de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8, em que o passo de extracção de solvente compreende:
 - (a) misturar o solvente de extracção ou a mistura de solvente de extracção que contém o plasma, soro, ou outra fracção de sangue conveniente com gotas, sendo as referidas gotas de uma densidade substancialmente médias entre a densidade da fracção e a densidade da mistura de solvente; e
 - (b) isolar a fase que assim contém a fracção delipidada.
10. Método de acordo com a reivindicação 9, em que as gotas contêm ar capturado para se obter a densidade substancialmente média entre a densidade da fracção e a densidade da mistura de solvente.
11. Método de acordo com a reivindicação 10, em que a densidade das gotas é de cerca de 0,9 g/mL.
12. Método de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, em que o solvente de extracção é seleccionado a partir de

hidrocarbonetos, ésteres, álcoois, éteres, aminas, ou as suas misturas.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, em que o solvente de extracção compreende uma mistura de um álcool e um éter.
14. Método de acordo com a reivindicação 13, em que o álcool compreende um butanol.
15. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o butanol compreende 1-butanol ou 2-butanol.
16. Método de acordo com a reivindicação 12, em que o éter compreende éter de di-isopropilo ou de propilo.
17. Método de acordo com a reivindicação 12, em que o solvente de extracção compreende 1-butanol e éter de di-isopropilo.

Lisboa, 14 de Maio de 2007