

(11) Número de Publicação: **PT 1492501 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/127 (2006.01) **A61K 31/683** (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01) **A61K 31/688** (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01) **A61L 26/00** (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01) **A61P 5/32** (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01) **A61P 7/02** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) **A61P 41/00** (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.04.02**

(30) Prioridade(s): **2002.04.03 GB 0207653**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.01.05**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.12.10**
060/2009

(73) Titular(es):

LAMELLAR BIOMEDICAL LIMITED
STERLING HOUSE 20 RENFIELD STREET
GLASGOW G2 5AP **GB**

(72) Inventor(es):

JAMES DOBBIE **GB**

(74) Mandatário:

MARIA MANUEL RAMOS LUCAS
LARGO DE S. DOMINGOS N° 1 2910-092 SETÚBAL **PT**

(54) Epígrafe: **MÉTODOS DE USO DE CORPOS LAMELARES PARA PROPÓSITOS TERAPÊUTICOS**

(57) Resumo:

Descrição

Métodos de uso de corpos lamelares para propósitos terapêuticos

Esta invenção relaciona-se com construções fosfolípidas que actuam como corpos lamelares de substituição em cavidades corporais, vasos sanguíneos, vias e tecidos para modificar a deposição e remoção de fibrina extra e intra vascular para propósitos terapêuticos.

Muitos animais possuem uma cavidade celomica que separa o intestino de outras estruturas. O peritoneu, como pleura e o pericárdio, é um derivado da cavidade celomica. Nos animais mais primitivos, constituídos apenas de um corpo de parede cilíndrica contendo um intestino tubular, a separação das duas partes por um não bastão derivado da cavidade celomica é essencial se o peristaltismo é para manter uma fluência de nutrição de uma extremidade do intestino para a outra.

Abolição de peristaltismo através de adesão de intestino ao corpo de parede é incompatível com vida, assim desde o início do tempo evolucionário, provisão de uma superfície não bastão entre estas estruturas vitais tem sido imperativo. Em humanos, adesões peritoniais resultantes de qualquer causa, ou devido a cirurgia, inflamação crónica de organismo ou endometriose, expõe o indivíduo a consequências extremas.

Em animais primitivos, a cavidade celomica está sob constante ameaça da entrada de organismos ou moléculas nocivas do ambiente exterior, através do intestino ou parede de corpo. O perigo de vida é rápido e uma propagação

não obstruída de um invasor por todo o celoma. Assim envolve-se uma imediata resposta defensiva onde a cavidade de fluido encolhe para prevenir fuga e aprisionamento do organismo invasor. Este evento é alcançado por polimerização de uma proteína solúvel (proto-fibrinógeno) numa rede volumosa. A ciência medica e biológica em geral ficam ignorantes do sitio primordial e propósito do elaborado e agora altamente envolvente mecanismo de coagulação nos sistemas vasculares de vertebrados maiores. Isto tem resultado num falhanço para perceber que este sistema de coagulação envolvido em tandem com outro sistema de manutenção de vida de propriedades não ligantes das superfícies de linha da cavidade celomica que é o recentemente descoberto sistema secretor de corpos lamelares. O grande volume de pesquisa no mecanismo de coagulação é quase inteiramente vasculocentrico e pesquisa até agora nos mecanismos de coagulação em cavidades sérias tem resultado em falha para reconhecer o papel crucial do sistema de corpo lamelar na gelificação de fibrina através do todo o corpo.

Adesões cirúrgicas pós operativas

É largamente reconhecido na comunidade cirúrgica que adesões peritoneais são uma complicação extremamente comum de cirurgias abdominais e pélvicas, aumentando significativamente a morbidade, mortalidade e perca não desejada de tempo de operação caro nos serviços de saúde em todo o mundo. Contudo, até à pouco tempo, falta de informação epidemiológica combinada com dificuldade em prevenir formação de adesão, tem limitado o ímpeto para levar a cabo sérias investigações desta desordem.

No mundo desenvolvido a causa mais comum de adesões peritoniais é a cirurgia abdominal, a causa principal de obstrução de actividade é a formação de adesão após cirurgia. De facto ao longo deste século tem aumentado o numero de casos de obstrução de intestino devido a adesões de 7% em 1930 para 64% em 1969 o que reflecte um grande aumento na frequência de cirurgia abdominal na população. É agora conhecido que adesões são responsáveis por uma morbilidade significativa, perda de trabalho e dispendioso para serviços médicos em todo o mundo. Com o recente desenvolvimento de cirurgia invasiva era esperado que adesões fossem uma coisa do passado. Contudo não foi esse o caso.

Um estudo epidemiológico recente garantiu estatísticas precisas e detalhadas nos incidentes de adesões dando evidência da seriedade do problema.

Este estudo foi levado a cabo pelo grupo Surgical and Clinical Adhesions Research (SCAR) usando data validada da base de dados do Serviço de Saúde nacional escocesa. Identificou pacientes sob cirurgia abdominal ou pélvica em 1986 sem registo de cirurgia nos cinco anos anteriores. Os pacientes foram então seguidos durante os dez anos seguintes e subsequentes readmissões foram revistas e classificadas pelo grau de adesão. 5.7% de todas as readmissões foram classificadas como sendo causadas incontornavelmente por adesões. Outros 28.9% foram readmitidos com sinais e sintomas de obstrução subaguda acreditando-se ser causada muito provavelmente por adesões. Na Escócia em 1984, um total de 4199 amissões para uma população de 5 milhões foram directamente relacionadas com adesões. Isto figura uma escala marcante de admissões relacionadas com adesões quando comparada com figuras

semelhantes, procedimentos essenciais de cirurgia, tais como operações de substituição de bacia (4020) ou cirurgia hemorroidal (4226) durante o mesmo período de tempo e a mesma população.

Outro efeito de adesões é a dificuldade e tempo levado a corta-las antes de proceder com a operação. Um estudo de carga de trabalho envolvendo 120 pacientes sob laparotomia operativa estima um aumento de 24 minutos no tempo total da operação devido às adesões intra abdominais de cirurgias anteriores. Há também um risco intra operativo de adesão, como foi demonstrado em 274 pacientes sob laparotomia onde um risco de 21% de perfuração de flora foi identificado.

Em relação à mortalidade obstrução intestinal é a consequência mais severa de adesões. Foi mostrado que os pacientes que necessitaram nova operação abdominal 30% a 41% adesões relacionadas com obstrução intestinal.

Deve ser notado que as consequências clínicas de adesões não estão simplesmente confinadas ao intestino. Adesões são a causa líder de infertilidade em mulheres e são responsáveis por dor e desconforto abdominal e pélvico.

A incidência de adesões pós operativas está a aumentar sendo inaceitável para as comunidades de saúde em todo o mundo. Contudo recentes avanços na biologia molecular de cavidades serias têm pelo menos garantido informação apurada na etiopatogênese de adesões que permite estratégias baseadas em provas para a sua prevenção durante qualquer procedimento cirúrgico em qualquer dos derivados da cavidade coelomica. Estas novas medidas de prevenção envolvem um entendimento da formação e remoção de fibrina em cavidades sérias. Conhecimento corrente presume que os

únicos factores são elementos moleculares e celulares envolvidos na gelificação de fibrina e fibrinólise. Na presente invenção pode ser visto que a secreção de corpos lamelares tem um papel chave em ambos estrutura física da deposição de fibrina e a velocidade e extensão da sua remoção. A presente invenção utiliza este conhecimento para garantir usos terapêuticos de soluções de corpos lamelares.

O papel da fibrina na resposta inflamatória aguda

O fibrinógeno é uma fase aguda, proteína solúvel e níveis temporariamente aumentados no sangue e fluido de tecido são consequência de reacções inflamatórias. Contacto com factores pró coagulantes causa polimerização de fibrinógeno para formar um gel fibrinoso.

No início do século 20 patologistas descreveram e definiram uma sequência de eventos na resposta inflamatória aguda. As mudanças reactivas envolvem três processos sequenciais:

1. Mudanças no calibre vascular e circulação de sangue.
2. Aumento da permeabilidade vascular e da formação de exsudado inflamatório rico em proteína.
3. Escape de leucócitos dos vasos para espaços de tecido extravascular.

Um evento inicial nos espaços de tecido é a aparição de fibrina identificada por uma variedade de técnicas histoquímicas. Estudos histológicos anteriores reconheceram que fibrina representa uma tentativa de barrar a área infectada ou danificada como também garantir um "andaime" de fibras no tecido edematoso para assistir o movimento amebóide de leucócitos migrantes. Quando se olha para a resposta inflamatória aguda um desaparecimento anterior e

ordenado de fibrina indica um resultado bem sucedido da resposta inflamatória como o fluido de tecido em excesso é drenado os linfáticos e o andaime de fibrina foi desmontado.

Assim o resultado óptimo de uma resposta inflamatória aguda é restituição completa da estrutura normal e função do tecido afectado. Este processo é referido resolução ou cura por primeira intenção. No processo de resolução a primeira tarefa é a remoção de resíduo celular e fibrina. Se contudo depósitos pesados de fibrina são formados durante os passos anteriores de inflamação aguda, ela pode não ser removida completamente em poucos dias pelas enzimas fibrinolíticas do exsudado inflamatório. A consequência desta falha pode ser profunda uma vez que a fibrina não é rapidamente removida vai para um processo chamado organização. Macrófagos migram para a fibrina rapidamente seguido por crescimento de novos capilares e fibroblastos para formar um tecido conhecido como tecido de granulação. Um tecido de granulação matura, é eventualmente substituído por um tecido fibroso denso e firme mais conhecido por tecido de cicatriz. Onde tecido de granulação entre duas superfícies de tecido opostas ou órgãos são transformados por este processo, o tecido fibroso denso juntando as entidades anteriormente separadas é referido como uma adesão. Este processo é também conhecido como cura por segunda intenção e as adesões podem comprometer seriamente o funcionamento normal no sítio original da resposta inflamatória aguda.

Na era pré antibiótico os sinais clínicos e sintomas de exsudados fibrinosos em resposta a infecção bacteriana formaram o volume da pratica medica de todos os dias.

O som de fricção ouvido na auscultação do peito significava um exsudado fibrinoso fino, a resposta inflamatória aguda da pleura para sublinhar infecção pulmonar, como na pneumonia pneumococcal. Fricção pericardial era também um sítio comum, não só na resposta a diversas infecções, mas também na uraemia e febre reumática. Com o completo desaparecimento de muitos tipos de doenças com o avanço da medicina, o anterior papel da deposição fibrinosa em muitos estados de doença não foi apreciada pela corrente geração de investigadores. Um excepção a esta regra foram os biólogos moleculares a trabalhar no ramo de disordens reumáticas onde o efeito de incapacidade de conversão de depósitos de fibrina em tecidos densos de fibrina mantém-se um foco de investigação.

Nas ultimas duas décadas tem havido avanços consideráveis na biologia molecular de mesotelio a sua reacção a lesão e inflamação e a sua reparação e regeneração. Uma mono camada fina mesotelial disposta numa membrana base cobre todos os órgãos abdominais (visceral) e a parede da cavidade abdominal (parietal). Num adulto a sua superfície mede mais de 2 m², representando uma grande área que actua como uma membrana semi permeável para a troca de água e solutos moleculares de peso pequeno. A cavidade peritoneal humana existe na vida normal como um potencial espaço com as superfícies opostas sendo separadas por apenas 5µ. Ela contem não mais que 50 mL de fluido estéril com uma gravidade específica baixa e baixo conteúdo proteico. Fibrinógeno não está presente e por isso fluido seroso coagulará.

A resposta infalamtoria local do peritoneo é similar a outros tecidos mas a revestimento peritoneal é único em que ele apresenta uma larga superfície absorvente e exsudativo.

O revestimento pode separar para acomodar muitos litros de fluido. Em sítios de irritação existe um poro para o exterior para a cavidade peritoneal de fluido com um alto conteúdo proteico. Este exsudativo contem fibrinógeno que polimeriza para fibrina sólida no contacto com tecido local factor libertado por mesotelio ou leucócitos. Placas de exsudativo fibrinoso formadas na superfície inflamada com a flora adjacente, mesentério e epíploon um ao outro.

O processo de adesão é facilitado pela inibição peristáltica que permite ansa de flora e epíploon ficarem sem distúrbio enquanto a altamente adesiva fibrina progressivamente constrói uma parede na área danificada. Contudo este processo foi traçado para localizar infecções e parar o seu alastramento pela cavidade peritoneal, a mesma reacção inevitavelmente ocorre quando o peritoneo é cirurgicamente aberto sob condições esterilizadas.

Assim como parte da resposta inflamatória o mesotelio tem uma habilidade pró coagulante através do seu factor local de produção de tecido. Isto, quando libertado no exsudado, inicia uma cascata levando à polimerização de fibrógeno em fibrina sólida.

Isto é balanceado por uma capacidade fibrinolítica igualmente forte onde tecidos peritoniais normais contem níveis medíveis de plasminógeno que pode ser convertido em plasmina por secreção de tecido activador de plasminógeno.

Estes processos contituem sistemas cascata bem balanceados por activadores e inibidores.

Neste caso, a pesquisa do requerente mostra que a gelificação de fibrina é profundamente afectada quando num ambiente contendo corpos lamelares. Corpos lamelares são uma descoberta na biologia moderna com a sua identificação ultra estrutural e associação com a importante função de secreção pulmonar de agente tensio activo ocorrida em 1975. Assim, a presença de corpos lamelares tipo II os pneumócitos ficam indetectáveis até ao tecido de pulmão, quando fixado numa mistura esotérica de glutaraldeído e ácido tânico, revelam que os vacúolos não estavam vazios, mas de facto continham configurações geométricas de osmiofilico denso, lamelas juntas empacotadas. Agora formação intracelular de lamelas de fosfolipídeos, o seu armazenamento de vacúolos como corpos lamelares maduros e a libertação exocitotica da superfície luminal do tipo II pneumocitos como tensio activo pulmonar foi firmemente estabelecido.

Uso de corpos lamelares em diálise peritoneal

Exudação de fibrina do peritoneu ocorre frequentemente em diálise peritoneal em resposta a uma grande variedade de estímulos que provocam uma resposta inflamatória. Isto inclui infecções bacterianas e fungais, exudação, antissépticos usados em procedimentos de troca, que tenham entrado no caminho da diálise, agentes farmacológicos adicionados à diálise, por exemplo, antibióticos. Como uma nova forma de tratamento para prevenir a sequela patológica reconhecida que pode resultar no abandono desta terapia de manutenção de vida, infusão intraperitoneal de uma solução contendo uma alta concentração de corpos lamelares sintéticos pode ser usada para dissolver fibrina formada e modificar a fibrina formada, para prevenir a gênese de fibrose peritoneal e a formação de adesões intra abdominais, adesões omentais a cateter peritoneal e bloqueio de cateter.

Quando um paciente está a ser removido de diálise peritoneal, soluções de corpos lamelares devem ser infundidas por cateter no peritoneu após cessão de diálise. Isto serve para prevenir formação de adesões entre áreas de superfície peritoneal que foram desprovidas de células mesoteliais de cobertura.

Peritonite esclerosante, uma complicação rara mas séria de diálise peritoneal, onde a perda global de mesotélio leva a perda de produção intra peritoneal de corpos lamelares e exudação global de fibrina resulta no alastramento de adesões que não pode ser aliviado por intervenção cirúrgica. Esta complicação usualmente fatal pode agora ser tratada por infusões de cateter de soluções de corpos lamelares sintéticos no peritoneu. Na inserção desta

condição o paciente deve receber diálises contínuas em que a diálise contém uma quantidade titulada de corpos lamelares sintéticos. Se arrastamento de cirurgia de adesão é para ser levada a cabo, a exposição a soluções de corpos lamelares deve começar intra operativamente e continuada sob monitorização abdominal ultra sónica regular até a camada de célula mesotelial regenerar de células estaminais para cobrir cru, superfícies dessecadas de peritoneo parietal e visceral, durante um período que deve variar de doze a vinte dias.

Produção de corpos lamelares sintéticos

Neste documento discutimos o uso de corpos lamelares sintéticos e em baixo é garantida informação relacionada com um método para levar isto a cabo.

Nesta invenção micro corpos multi lamelares fosfolípidos são construídos usando fosfolípidos específicos em proporções similares às encontradas em corpos lamelares em tecidos normais. A característica chave que distingue os micro corpos multi lamelares fosfolípidos descritos na presente aplicação dos lipossomas é o seu baixo ou ausência de conteúdo de colesterol. Em aplicações bio medicas lipossomas, como construções sintéticas, são primariamente desenhados para contenção de comportamento e preservação de agentes farmacêuticos e diversos. Assim eles são construídos com altos níveis de colesterol o que confere uma estabilidade de membrana e uma baixa porosidade, imitando membranas de células mamíferas. Para isso a bicamada de concentração de colesterol é a chave determinante da circulação meia vida para lipossomas desenhados como transportadores de medicamento. O efeito inibidor de colesterol na absorção de lipossomas pelo

sistema linfo reticular, como medido no fígado e baço, está bem estabelecido (Patell HM e outros 1983). Em contraste directo, micro corpos multi lamelares fosfolípidos, modelados nas propriedades de corpos lamelares, são facilmente levadas por células fagocíticas e como no caso dos lipossomas com baixo conteúdo de colesterol, são rapidamente removidas da circulação pelo tecido linfo reticular.

Os constituintes fosfolípidos principais de corpos lamelares são fosfatidilcolina (PC), esfingomiélin (SPH), fosfatidiletanolamina (PS), fosfatidilinositol (PI) e lisolecitina (LPC). A composição fosfolípida de corpos lamelares mostra ligeira variação de acordo com a origem da célula.

PC é o fosfolípido principal em corpos lamelares, sem consideração com a origem. A percentagem de concentração de PC varia de cerca de 70% em lavagem de fígado a 45% em fluido sinovial (Refs). O próximo fosfolípido em ranking de concentração é SPH (5-15%). Depois, PE, PS, PI, PG e LPC estão presentes em variação em percentagem de concentrações de dígito único em corpos lamelares de acordo com a origem.

A composição favorita de fosfolípidos e colesterol para corpos multi lamelares fosfolípidos compreende: PC 54%, SPH 19%, PE 8%, PS 4%, PI 3%, colesterol 10%. Estes valores são médios e o seguinte intervalo de composições foi encontrado em corpos lamelares naturais (pesquisa privada): PC 44-60%, SPH 15-23%, PE 6-10%, PS 2-6%, PI 2-4%, Colesterol 4-12%. Estas figuras são percentagem por peso.

LPC pode também ser incorporado nos micro corpos multi lamelares em 2% por peso que segue o intervalo encontrado em corpos lamelares naturais 0-3%.

Vesículas fosfolípidas na forma de lipossomas são, é claro, bem conhecidas. Contudo, lipossomas, são feitos pelos qualificados na arte com altas concentrações de colesterol para aumentar a sua rigidez. Lipossomas contendo colesterol a 20% ou menos são considerados pobres em colesterol (Love WG e outros, 1990). Lipossomas incorporando um alto ratio (50%) de colesterol, onde ele é equimolar com os fosfolípidos, têm uma estrutura altamente estável (kirby e outros, 1980, Sénior e outros, 1983) e assim, até esta invenção, não tinha sido obvio para o nosso conhecimento tentar usar micro corpos multi lamelares baixos em colesterol. O conteúdo de colesterol de corpos lamelares derivados de alvéolos pulmonares descobriu-se conter cerca de 10% de colesterol (Schmitz G, Muller J 1991) (J Lipid Research. 32;1539).

A presença de esfingomielina em corpos lamelares naturais e nos micro corpos multi lamelares fosfolípidos reivindicados na presente invenção é importante.

A esfingomielina não é geralmente usada, para o nosso conhecimento, em lipossomas e serve para dar flexibilidade e suavidade a corpos lamelares. Tecnologia convencional de lipossomas ensina que a rigidez é melhor para a administração de químicos; contudo, descobrimos que a flexibilidade, baixo colesterol, micro corpos multi lamelares fosfolípidos contendo esfingomielina são ideais para administração de antígeno em células apresentadoras de antígeno.

Micro corpos multi lamelares fosfolípidos (corpos lamelares sintéticos) são preparados através de uma técnica similar há usada para produzir vesículas multi lamelares de aperto

de mão (New RRC, 1990). A mistura fosfolípida junta com colesterol nas percentagens dadas por peso são dissolvidos numa mistura de solvente clorofórmio/metanol (2:1 vol/vol). A solução de lípido é introduzida num frasco de fundo redondo e ligado a um evaporador rotativo. O frasco é evacuado e rodado a 60 r.p.m. num banho de água controlado termostaticamente a uma temperatura de 30°C até que uma película de lípido seja depositada. Nitrogénio é introduzido no frasco e o resíduo solvente é removido antes da sua ligação a um liofilizante onde é sujeito a alto vácuo a temperatura ambiente durante uma hora. Após libertação do vácuo e seguida lavagem com nitrogénio, salina contendo solutos (seleccionados de antigénio) para inclusão é adicionada. O lípido é hidratado no frasco, lavado com nitrogénio, preso ao evaporador, e rodado a 60 r.p.m. a temperatura ambiente durante trinta minutos. A suspensão fica durante duas horas à temperatura ambiente para completar o processo de dilatação.

Pode ser visto que há muitos usos para soluções de corpos lamelares em procedimentos cirúrgicos.

Deve também ser notado que as incorporações discutidas em cima são meramente exemplares da invenção.

Lisboa,

Reivindicações

1. Corpos lamelares, compreendendo fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol e colesterol para uso como uma substancia activa terapêutica.
2. Um composição compreendendo corpos lamelares, que eles próprios compreendem fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol e colesterol para uso como medicamento ou profilático.
3. Uma composição farmacêutica compreendendo corpos lamelares, em que eles próprios compreendem fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol e colesterol para a prevenção de formação de coágulo com fibrina.
4. Uma composição farmacêutica compreendendo corpos lamelares, em que eles próprios compreendem fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol e colesterol para a modificação do coágulo com fibrina.
5. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3 para a prevenção de adesões.
6. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4 para o tratamento de adesões.
7. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3 para a prevenção de coágulos intravasculares.

8. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4 para a modificação de coágulos intravasculares.

9. Uma composição farmacêutica como nas reivindicações de 2 a 8, onde os corpos lamelares são garantidos numa solução.

10. Uma composição farmacêutica como nas reivindicações de 2 a 9 onde os corpos lamelares são garantidos em combinação com qualquer carregador ou excipiente.

11. Uma composição farmacêutica com nas reivindicações de 2 a 10 onde os corpos lamelares são garantidos em combinação com ácido hialurônico e/ou sulfato de condroitina B.

12. Uma composição farmacêutica como nas reivindicações de 2 a 11, onde os corpos lamelares são corpos lamelares sintéticos.

13. Uma composição farmacêutica como nas reivindicações de 2 a 11, onde os corpos lamelares são de uma fonte natural.

14. Uma composição farmacêutica como nas reivindicações de 2 a 11 onde uma mistura de corpos lamelares naturais e sintéticos é usada.

15. Uma composição farmacêutica como nas reivindicações de 2 a 14 que é na forma de spray.

16. Uma composição farmacêutica como nas reivindicações de 2 a 15 onde a concentração de dosagem dos corpos lamelares na composição é 10×10^9 por ml.

17. Uma composição farmacêutica como nas reivindicações de 2 a 16 onde os corpos lamelares incorporam outros agentes activos.

18. Uma composição farmacêutica como nas reivindicações de 2 a 17 onde os corpos lamelares incorporam compostos anti estrogénio.

19. Uma composição farmacêutica como nas reivindicações de 2 a 18, onde os corpos lamelares podem incorporar agentes quimioterapêuticos anti tumor.

20. O uso de corpos lamelares, que compreendem fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol e colesterol, para a preparação de um agente para a prevenção de formação de coágulo de fibrina.

21. O uso de corpos lamelares, que compreendem fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol e colesterol, para a preparação de um agente para modificação de coágulo de fibrina.

22. O uso de corpos lamelares como descrito na reivindicação 20 para a preparação de um agente para a prevenção de adesões.

23. O uso de corpos lamelares como descrito na reivindicação 21 para a preparação de um agente para o tratamento de adesões.

24. O uso de corpos lamelares como descrito na reivindicação 20 para a preparação de um agente para a prevenção de coágulos intravasculares.

25. O uso de corpos lamelares como descrito na reivindicação 21 para a preparação de um agente para a modificação de coágulos intravasculares.

26. O uso de corpos lamelares como descrito na reivindicação 20 a 26, onde os corpos lamelares são garantidos em solução.

27. O uso de corpos lamelares como descrito na reivindicação 20 a 26, onde os corpos lamelares são garantidos em combinação com qualquer carregador ou excipiente farmacêutico.

28. O uso de corpos lamelares como descrito na reivindicação 20 a 27, onde os corpos lamelares são garantidos em combinação com ácido hialurônico e/ou sulfato de condroitina B.

29. O uso de corpos lamelares como descrito nas reivindicações 20 a 28, onde os corpos lamelares são corpos lamelares sintéticos.

30. O uso de corpos lamelares como descrito nas reivindicações 20 a 28, onde os corpos lamelares são de uma fonte natural.

31. O uso de corpos lamelares como descrito nas reivindicações 20 a 28, onde uma mistura de corpos lamelares sintéticos e naturais é usada.

32. O uso de corpos lamelares como descrito nas reivindicações 20 a 31 durante procedimentos cirúrgicos.

33. O uso de corpos lamelares como descritos nas reivindicações de 20 a 32 onde a concentração de dosagem dos corpos lamelares é 10×10^9 por ml.

34. O uso de corpos lamelares como descrito nas reivindicações de 20 a 33 onde os corpos lamelares incorporam outros agentes activos.

35. O uso de corpos lamelares como descrito nas reivindicações de 20 a 34 onde os corpos lamelares incorporam compostos anti estrogénio.

36. O uso de corpos lamelares como descrito nas reivindicações de 20 a 35, onde os corpos lamelres podem incorporar agentes quimioterapêuticos anti tumor.

37. Um processo para manufacturar um medicamento destinado à prevenção de formação de coágulos de fibrina, caracterizado em que os corpos lamelares, que compreendem fosfatidilcolina, esfingomiéline, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol e colesterol são usados.

38. Um processo para manufacturar um medicamento destinado à modificação de coágulos de fibrina, caracterizado em que os corpos lamelares, que compreendem fosfatidilcolina, esfingomiéline, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol e colesterol são usados.

Lisboa, 10 de Março de 2009

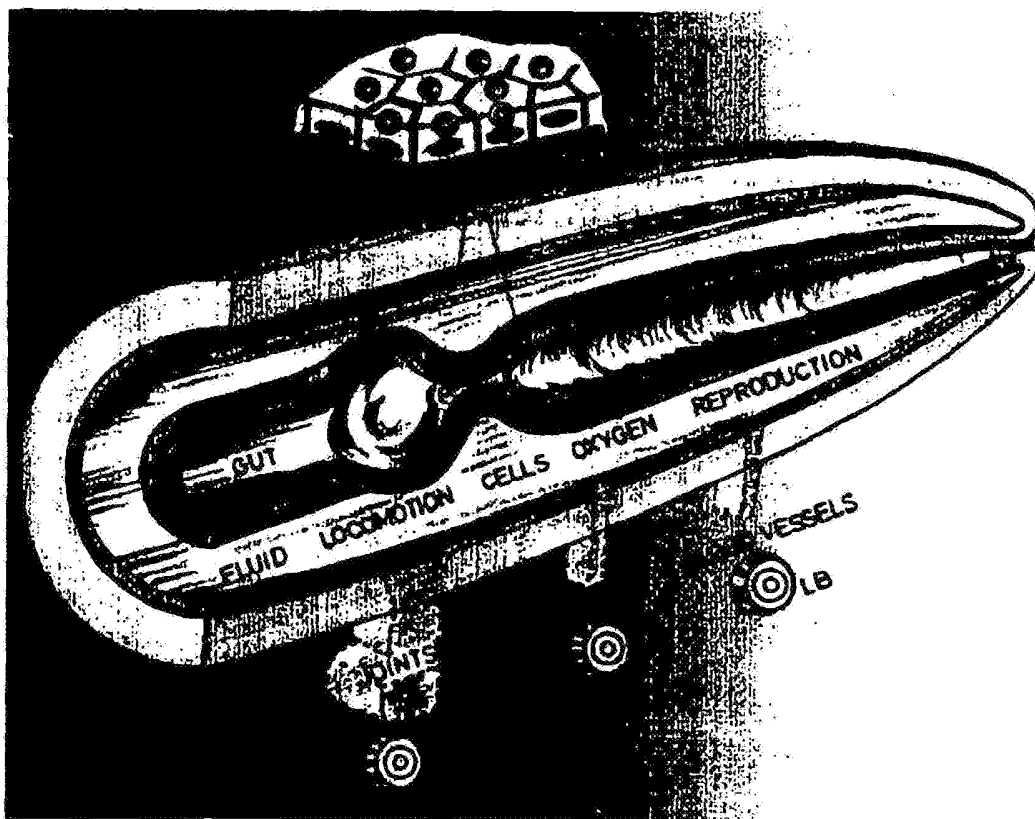


FIG. 1

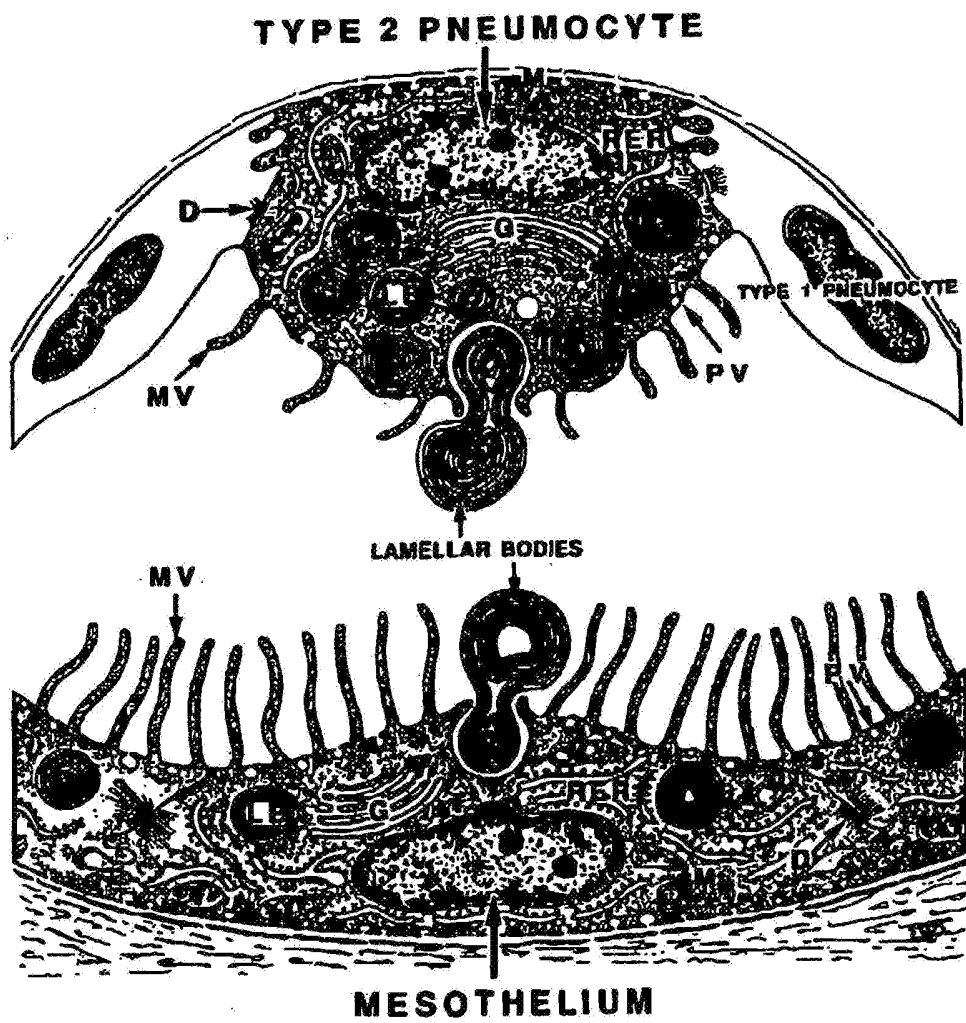


Fig. 2

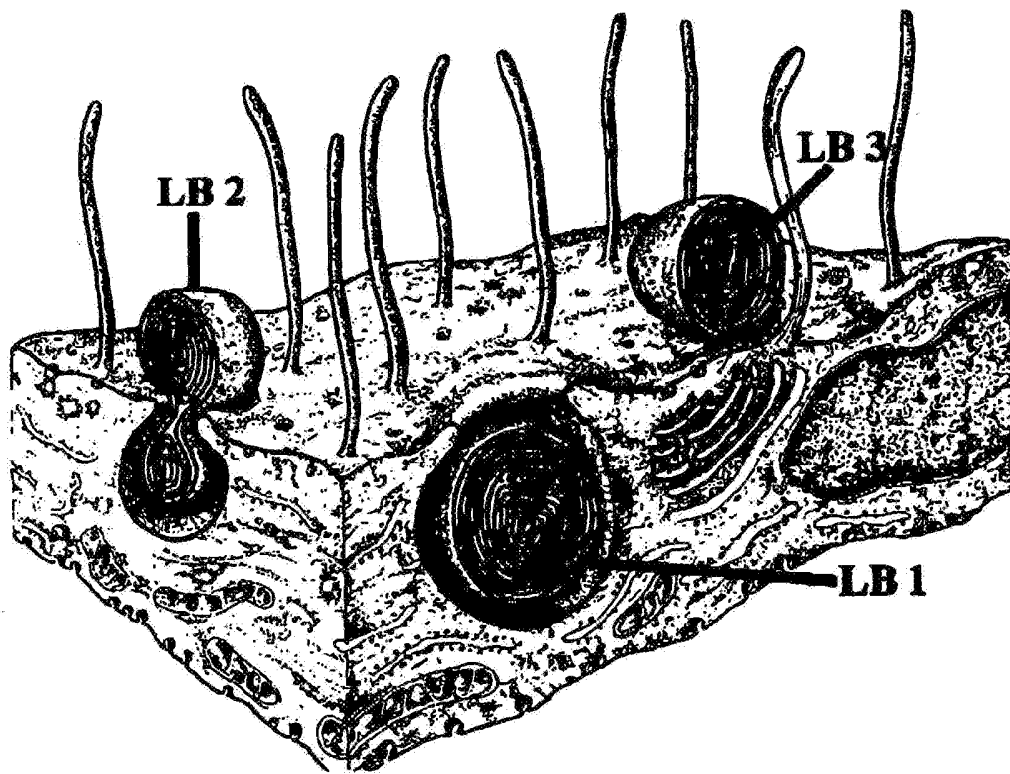


FIG. 3

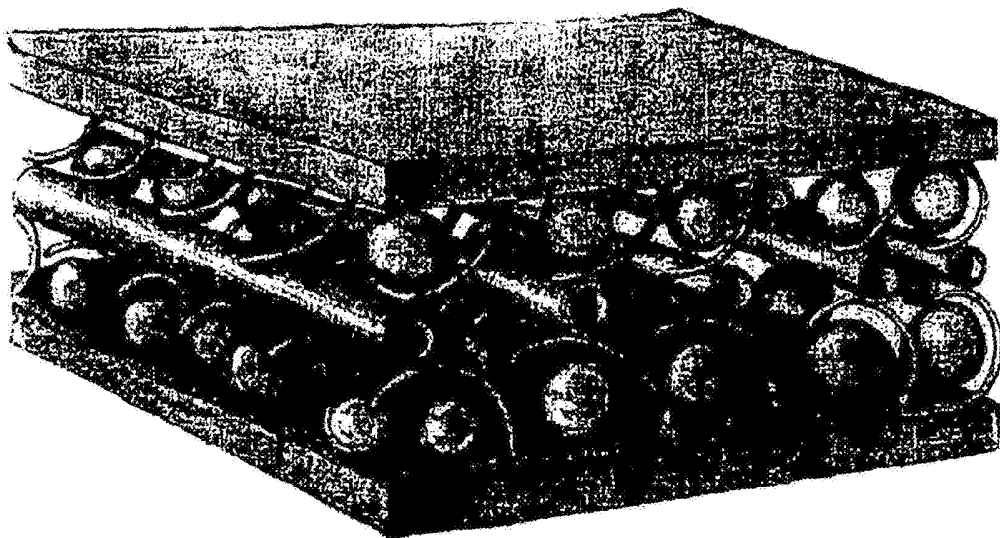


Fig. 4

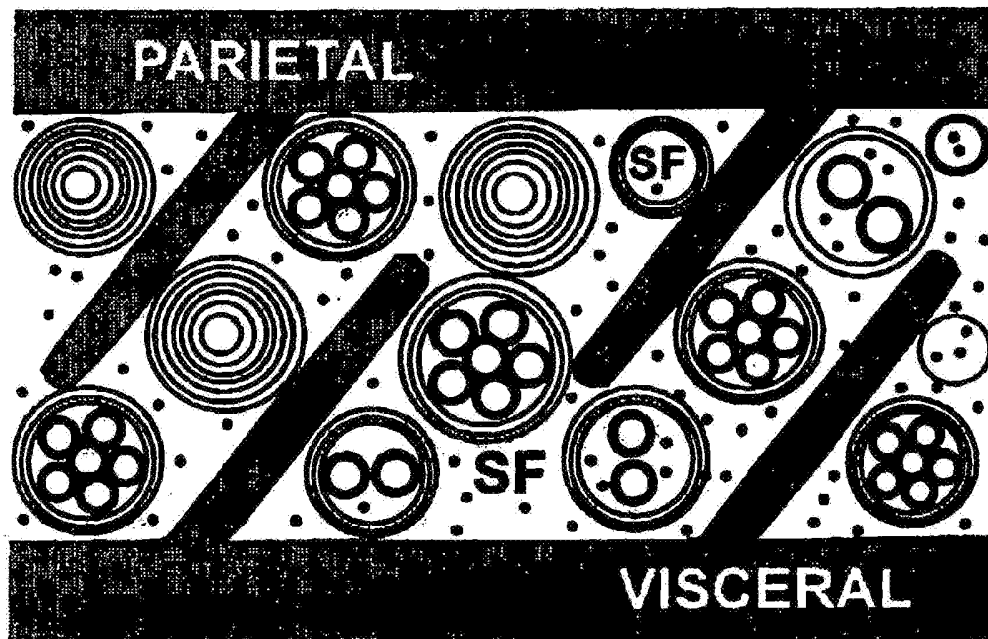


Fig 5



FIG. 6