



(11) Número de Publicação: **PT 1984006 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 35/14 (2007.10) **A61P 37/00** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2007.02.02	(73) Titular(es): ORTHOGEN AG GRAF-ADOLF-STRASSE 41 40210 DÜSSELDORF DE
(30) Prioridade(s): 2006.02.03 DE 102006005016	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.10.29	(72) Inventor(es): PETER WEHLING DE JULIO REINECKE DE
(45) Data e BPI da concessão: 2009.10.21 013/2010	(74) Mandatário: ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO SANGUÍNEA CONDICIONADA E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÃO SANGUÍNEA CONDICIONADA E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de composições sanguíneas condicionadas que contêm factores induzidos ou citocinas, bem como a composições sanguíneas condicionadas e à sua utilização para o tratamento ou prevenção de um padecimento do corpo humano ou animal.

Estado da técnica

É sabido que os componentes sanguíneos, sobretudo proteínas, factores ou citocinas, tal como a eritropoietina, insulina ou interferão, que estão contidos no sangue ou no soro sanguíneo, são eficazes em termos terapêuticos ou profilácticos. Os factores conhecidos, tal como o antagonista do receptor da interleucina-1 (IL-1Ra) inibem a acção de processos desencadeadores de inflamação. É ainda sabido que tais componentes sanguíneos são parcialmente produzidos pelo próprio tecido sanguíneo ou são segregados pelas células sanguíneas para a fase plásmica do sangue.

A produção ou libertação de determinados componentes sanguíneos, tal como factores ou citocinas, pode ser aumentada, por exemplo, por incubação de sangue completo extraído a um corpo animal ou humano. A concentração de determinados factores no sangue incubado é depois frequentemente mais elevada após a

incubação. Estes componentes sanguíneos podem ser depois eventualmente isolados. O sangue que contém os factores induzidos também pode ser depois libertado de componentes celulares e ser (re)aplicado no corpo animal ou humano como, assim denominado, soro sanguíneo induzido.

O processo de aumento da produção ou libertação de componentes sanguíneos, tal como factores ou citocinas, é designado por "indução". Um processo conhecido para a indução de componentes sanguíneos no sangue completo consiste, no essencial, em extrair sangue completo a um corpo animal ou humano e em incubá-lo depois numa seringa descartável modificada, onde estão presentes esferas de vidro especiais tratadas com ácido cromossulfúrico, durante um determinado período de tempo, sob condições de cultura (Meijer *et al.* *Inflamm. res.* 52 (2003):1-4). Subsequentemente separa-se os componentes celulares, de modo que se obtém uma composição de soro sanguíneo condicionada, onde estão induzidos alguns factores ou citocinas. Correspondentemente, obtém-se um soro de sangue completo venoso humano, onde a fracção das citocinas anti-inflamatórias, antagonista do receptor da interleucina-1 (IL-1Ra), interleucina-4 (IL-4) e interleucina-10 (IL-10), está aumentada face a sangue completo extraído de fresco. A duração de incubação do sangue completo perfaz neste caso 24 horas, a temperatura de incubação aproximadamente 37 °C.

As composições de soro sanguíneo preparadas deste modo são empregues para o tratamento de diversas doenças inflamatórias e doenças de autoimunidade, por exemplo a artrite reumatóide. Mostra-se, por exemplo, que a artrite reumatóide pode ser aliviada ou curada por meio da administração local e/ou

sistémica de tais composições de soro sanguíneo condicionadas. A eficácia da terapia necessita contudo de melhoramentos.

Para além disso, há outras doenças, por exemplo lesões musculares que, pelo menos no modelo animal, podem ser submetidas à terapia por administração local ou sistémica de citocinas preparadas por tecnologia genética, tal como o IL-1 Ra e semelhantes. As composições de soro sanguíneo preparáveis de modo conhecido não revelam aqui quaisquer efeitos ou efeitos apenas insuficientes. Ao mesmo tempo, as lesões musculares são frequentes, precisamente no domínio da medicina desportiva; estas detêm uma fracção de até 30% das doenças ou lesões adquiridas na prática desportiva. Mais de 90% destas lesões musculares são provocadas por contusão ou por esforço de distensão extremo do músculo. Estas lesões conduzem regularmente a dores fortes e, em consequência, à incapacidade de continuar a treinar ou a continuar a exercer o desporto a curto prazo ou permanentemente. O estado da técnica necessita, por esta razão, de melhoramentos.

A inflamação ocular crónica ou periódica (uveíte recorrente equina, URE), é uma doença no cavalo a ser levada a sério. Segundo o estado actual da técnica, no caso desta inflamação crónica, assume-se que a alergia às assim denominadas leptospiras, bem como uma infecção aguda ou crónica por leptospiras tem importância na origem da inflamação ocular crónica. Na Alemanha prevalece um grau de disseminação de até 80% para estes organismos parasitários. Numa parte dos animais infectados manifestam-se diversos quadros clínicos, entre estes também a inflamação ocular crónica. Na origem da doença parece ser decisivo, neste caso, o facto do sistema imunitário do

animal tolerar ou não as leptospiros como organismos parasitários.

Nos cavalos, a claudicação pode surgir a partir de uma inflamação ou irritação massiva da bainha tendinosa. Alterações degenerativas no interior do tecido tendinoso, as assim denominadas "lesões profundas" também podem ser uma outra causa para a claudicação. Estas acarretam igualmente reacções inflamatórias massivas consigo. Os sintomas de inflamações e da claudicação são tratados, em regra, com glucocorticóides (cortisona), macerados celulares (ACell[®]), concentrados de trombócitos (Osteokin[®], Magellan[®] etc.), ou então preparações celulares a partir de medula óssea ou tecido adiposo ("células-mãe").

O quadro clínico da neurodermite é devido a uma sobre-reacção do sistema imunitário. Uma terapia com unguentos contendo cortisona, actualmente frequentemente aplicada, está contudo associada a alguns efeitos secundários.

Na população surgem ainda frequentemente inflamações ou irritações do sistema nervoso, na maioria das vezes, de génese desconhecida. Neste caso, as dores de costas são uma sintomatologia que surge frequentemente. As dores com origem numa inflamação só podem ser frequentemente tratadas, neste caso, sintomaticamente pela toma de analgésicos, ou por glucocorticóides (tal como a triancinolona).

A endometriose é uma doença na qual células, ou tecido da mucosa uterina, se aninham na cavidade abdominal e conduzem aí a tumores, na maioria das vezes, benignos. Este tumor é, na maioria das vezes, sensível a hormonas e gera fortes dores,

consoante a situação hormonal. A ressecção cirúrgica ou um tratamento hormonal podem remediar as queixas associadas a esta doença. Ocorrem contudo regularmente recaídas e reincidências. Os tumores podem tornar-se crónicos ao ponto de levarem à aderência de outros órgãos originando fortes dores crónicas. A sintomatologia só pode ser, frequentemente, tornada tolerável com fortes analgésicos. Aproximadamente 10% de todas as mulheres entre a puberdade e a menopausa adoecem com endometriose e desenvolvem sintomas mais ou menos fortes. Uma manifestação extrema desta doença pode conduzir à infertilidade.

Existe, por conseguinte, uma necessidade em composições de substâncias activas alternativas melhoradas e simples de preparar e em processos para a sua preparação, para o tratamento efectivo das doenças designadas anteriormente, bem como de outras doenças que possam ser tratadas por meio de factores ou citocinas ocorrentes no sangue. O problema técnico que está na base da presente invenção consiste sobretudo em disponibilizar um processo melhorado para a preparação de uma composição sanguínea condicionada a qual contém determinados factores induzidos ou citocinas e pode ser empregue de forma efectiva para o tratamento e prevenção.

O problema técnico fundamental é solucionado, no essencial, através da disponibilização de um processo para a preparação de uma composição sanguínea condicionada a partir de sangue, em que o processo apresenta, pelo menos, os seguintes passos:

no passo (a) extrai-se sangue, de um modo preferido sangue venoso completo, a um corpo humano ou animal, de um modo em si conhecido, de um modo preferido de fresco por meio de punção venosa. No passo (b), de um modo preferido

imediatamente seguinte, incuba-se o sangue extraído em, pelo menos, um recipiente modificado, de modo a induzir factores ou citocinas na composição sanguínea, isto é, a estimular a produção e libertação de tais factores ou citocinas no tecido sanguíneo. A temperatura na incubação do sangue no recipiente modificado perfaz, de acordo com a invenção, de 10 até 40 °C, de um modo preferido de 25 até 40 °C, de um modo mais preferido aproximadamente 37 °C. No passo (c) obtém-se uma composição sanguínea condicionada, rica em determinados factores induzidos ou citocinas, no recipiente modificado.

Na incubação do sangue utiliza-se, de acordo com a invenção, pelo menos um recipiente modificado, o qual é caracterizado por apresentar uma superfície interna por cada 1 mL de sangue incubado de, pelo menos, 200 mm²/mL ou mais, em particular 224 mm²/mL ou mais ou 283 mm²/mL ou mais. O recipiente apresenta, de acordo com a invenção, uma superfície interna de aproximadamente 200 até aproximadamente 750 mm²/mL, de um modo particularmente preferido de aproximadamente 250 até aproximadamente 650 mm²/mL.

O recipiente apresenta, de um modo preferido, um volume de enchimento de 5 mL ou mais, de 10 mL ou mais, de 50 mL ou mais, de 60 mL ou mais ou de 100 mL ou mais. Se estiver previsto extrair e incubar, por exemplo, uma quantidade de aproximadamente 50 mL de sangue, então a superfície interna do recipiente modificado deve apresentar, de acordo com a invenção, pelo menos, aproximadamente 6.600 mm² (66 cm²), de um modo preferido aproximadamente 10.000 mm² até aproximadamente 37.500 mm² (100 até 375 cm²). Se estiver previsto extrair e incubar, por exemplo, uma quantidade de aproximadamente 10 mL de

sangue, então a superfície interna do recipiente modificado deve apresentar, de acordo com a invenção, pelo menos, aproximadamente 2.300 mm² (23 cm²), de um modo preferido, aproximadamente 2.500 mm² até aproximadamente 7.500 mm² (25 até 75 cm²).

Por “superfície interna” do recipiente entende-se a superfície no interior do recipiente que, durante a incubação, está em contacto com a composição sanguínea a condicionar, isto é, a que está, no essencial, humedecida com a mesma.

A invenção prevê, portanto, que o sangue que foi extraído a um corpo humano ou animal seja incubado num recipiente modificado especial, com um determinado índice de superfície da superfície interna de 200 mm²/mL ou mais. Os inventores descobriram surpreendentemente que, através do processo de acordo com a invenção, é possível obter, no recipiente modificado, logo após comparativamente pouco tempo, uma composição sanguínea condicionada que contém uma fracção elevada de determinados factores induzidos e onde o factor IL-6, por exemplo, está presente em elevada concentração. O processo de acordo com a invenção conduz, deste modo, surpreendentemente, a uma composição sanguínea que possui elevada eficácia em termos profilácticos e terapêuticos. É assim possível tratar eficazmente, por exemplo, doenças inflamatórias das articulações, a inflamação ocular no cavalo, lesões nos tendões, lesões nos nervos, endometriose, neurodermite, bem como lesões musculares, administrando a composição sanguínea condicionada obtida, de acordo com a invenção, como composição de soro sanguíneo no organismo adoecido ou no, ou sobre, o órgão adoecido.

Através do processo de acordo com a invenção é possível obter, por exemplo, uma composição sanguínea condicionada a partir de sangue completo extraído de fresco de um dador humano, onde a IL-6 está presente extraída de fresco numa fracção de mais de 2000 pg/mL. Em comparação, a fracção em IL-6 em sangue completo não condicionado perfaz aproximadamente 0,5 até aproximadamente 15 pg/mL. Em regra, de acordo com a invenção, alcança-se, portanto, um aumento de aproximadamente 200 vezes até aproximadamente 4000 vezes do teor em IL-6.

A par do factor IL-6 particularmente relevante, obtém-se outros componentes eficazes em termos terapêuticos e profilácticos numa fracção elevada na composição sanguínea condicionada, tal como factores ou citocinas. Estes incluem, a par dos factores conhecidos IL-4, IL-10 e IL-1Ra, também, surpreendentemente, factores tal como a interleucina-13 (IL-13), interleucina-1 (IL-1), sobretudo IL-1 β , factor de necrose tumoral (TNF), factor de crescimento semelhante à insulina (IGF), factor transformador do crescimento (TGF), factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), factor de crescimento dos fibroblastos (FGF) e factor de crescimento dos hepatócitos (HGF). Na composição sanguínea condicionada que pode ser preparada de acordo com a invenção está portanto presente, de um modo vantajoso, um "cocktail" de diversos factores efectivamente induzidos ou citocinas. Sem que se esteja preso à teoria, o "cocktail" de factores e citocinas obténível de acordo com a invenção representa precisamente a composição de substância activa altamente eficaz em termos terapêuticos e profilácticos.

Neste caso, as substâncias activas acima mencionadas no interior da composição sanguínea também podem estar presentes na forma de vesículas, microvesículas ou exossomas. Por vesículas

ou microvesículas entende-se componentes subcelulares que, entre outros, são estrangulados pela superfície membranar de células imunitárias. Por exossomas entende-se componentes subcelulares que representam estruturas em forma de vesícula na gama nanométrica e que são originadas por invaginações de, assim denominados, corpos multivesiculares e segregação por células imunitárias.

Por uma “composição sanguínea” entende-se no presente caso uma composição de sangue, constituída sobretudo por plasma sanguíneo, soro e células sanguíneas, que contém, pelo menos, um componente seleccionado de proteínas, tal como factores e citocinas. Por uma composição sanguínea entende-se no presente caso também uma composição de soro sanguíneo. Uma composição de soro sanguíneo diferencia-se de uma composição sanguínea sobretudo no facto de a composição de soro sanguíneo (já) não conter quaisquer componentes celulares. Uma composição de soro sanguíneo condicionada é obtida de uma composição sanguínea condicionada obténivel de acordo com a invenção, por exemplo, separando os componentes celulares da composição sanguínea por meio de centrifugação, filtração ou outras medidas adequadas, obtendo-se uma solução de plasma sanguíneo e componentes séricos livre de células, que contém, pelo menos, os factores induzidos e citocinas.

Em conformidade com isto, numa forma de realização preferida, separam-se de forma completa ou substancialmente completa, num passo adicional, os componentes celulares da composição sanguínea condicionada obtida, obtendo-se uma composição de soro sanguíneo condicionada. O soro sanguíneo condicionado pode ser empregue tal como a composição sanguínea obténivel de acordo com a invenção e concilia em regra as mesmas

vantagens técnicas de acordo com a invenção. O especialista empregará, consoante o domínio de aplicação e conveniência, a composição de soro sanguíneo condicionada ou a composição de sangue completo condicionada. Este empregará, de um modo preferido, a composição de soro sanguíneo condicionada.

A incubação do sangue no, no mínimo único, recipiente modificado realiza-se, de um modo preferido, o tempo necessário para que a indução dos factores ou citocinas progrida o suficiente. Os factores induzidos ou citocinas são essencialmente produzidos e segregados pelo tecido sanguíneo desde o momento do início da incubação, de modo que se acumula uma quantidade eficaz dos factores induzidos ou citocinas na composição sanguínea condicionada.

Numa forma de realização da invenção, o surgimento da IL-6 na composição sanguínea indica a indução bem sucedida e suficientemente progredida. A fracção em IL-6 perfaz, em particular, neste caso, pelo menos 30 pg/mL. De um modo preferido, incuba-se no recipiente modificado o tempo necessário para estarem presentes, pelo menos, 30 pg/mL de IL-6 na composição sanguínea. Em variantes ainda preferidas, incuba-se o tempo necessário para estarem presentes, pelo menos, 200 pg/mL, de um modo preferido 500 pg/mL, de um modo particularmente preferido 1000 pg/mL, na composição sanguínea.

Numa forma de realização adicional, incuba-se por um período de tempo de 36 horas ou menos. Numa forma de realização adicional incuba-se por um período de tempo de 9 horas ou menos. Numa variante adicional, incuba-se por um período de tempo de 2 horas ou mais e até 36 horas ou menos, de um modo preferido até 9 horas ou menos.

Numa forma de realização adicional, a incubação do sangue tem lugar sob pressão parcial de oxigénio reduzida (pO_2). A pressão parcial de oxigénio durante a incubação perfaz em particular menos de 5 kPa, de um modo preferido menos de 3 kPa. Numa variante preferida, a incubação do sangue tem lugar no recipiente modificado sob exclusão de oxigénio.

Numa forma de realização preferida, o recipiente modificado apresenta estruturas especiais com grande superfície no seu interior, de modo que a superfície interna resultante primeiramente da geometria (exterior) do recipiente é aumentada pelas estruturas especiais. O aumento da superfície através das estruturas especiais perfaz, de um modo preferido, de 10% até aproximadamente 200%, numa variante, de 10% até 100%. Estas incluem, de um modo preferido, estruturas com uma grande relação superfície/volume tal como esferas e fibras, mas também outras partículas, tal como farinha e granulado, ou combinações dessas estruturas. A superfície destas estruturas é, de um modo preferido, lisa. Alternativamente podem ser empregues, em alguns casos, estruturas com superfície rugosa.

O especialista seleccionará o número e forma das estruturas internas segundo o domínio de aplicação e a conveniência. Subentende-se que a forma e número das estruturas internas a adicionar é seleccionado, neste caso, de modo que a soma da superfície das estruturas internas a adicionar e da superfície interna do recipiente a modificar seja coordenada de modo a manter a relação superfície/volume (índice de superfície) prevista de acordo com a invenção.

O recipiente modificado apresenta, de um modo preferido, uma superfície interna não pirogénica. De um modo preferido, o

recipiente modificado é construído em material livre de pirogénios. Se se empregarem estruturas internas em forma de partículas, tal como esferas, fibras, farinha, granulado ou misturas destes, então estes contêm, ou consistem, de um modo preferido, em materiais seleccionados de metais, óxidos metálicos ou plásticos e misturas destes. São exemplos preferidos, para o efeito, o vidro, corindo, quartzo, poliestireno, cloreto de polivinilo, polietileno e polipropileno, bem como misturas destes. É particularmente preferido o vidro de borossilicato. Estes materiais são, de um modo preferido, livres de pirogénios.

De um modo preferido o, no mínimo único, recipiente modificado contém esferas de vidro no seu interior, de um modo particularmente preferido em vidro de borossilicato livre de pirogénios, em que as esferas de vidro apresentam um diâmetro (médio) de 0,5 até 5 mm, de um modo preferido 1,5 mm, 2,5 mm ou 3,5 mm. De um modo particularmente preferido, junta-se as esferas de vidro ao recipiente a modificar num número de aproximadamente 10 até 500, consoante a capacidade de recolha do recipiente. Se estiver previsto, por exemplo, um recipiente para a recolha de aproximadamente 50 mL de sangue, deve encher-se com, de um modo preferido, aproximadamente 30 até 300 esferas, em particular aproximadamente 50 até 250 esferas, que apresentam um diâmetro de, de um modo preferido, 3,5 mm.

Numa forma de realização particularmente preferida, utiliza-se um recipiente para a colheita de sangue ou armazenagem de sangue, de um modo preferido, conhecido da medicina de transfusões, tal como a seringa, tubinho de colheita de sangue ou saco de colheita de sangue, que é modificado através da adição de uma determinada fracção de tais estruturas internas,

obtendo-se um recipiente modificado com uma superfície interna aumentada. Em conformidade com isto, a invenção prevê, para a preparação de uma composição sanguínea condicionada, a utilização de, pelo menos, um recipiente modificado com grande superfície interna, com um índice de superfície de acordo com a invenção, que contém estruturas internas seleccionadas de esferas, fibras, farinha, granulado, partículas ou combinações destas.

O especialista pode tomar naturalmente outras medidas, ou medidas adicionais, para obter um recipiente modificado com superfície interna aumentada, que possa ser empregue de acordo com a invenção. Numa outra forma de realização preferida está previsto um recipiente cujas paredes internas do recipiente apresentam protuberâncias, cavidades e/ou projecções alcançando-se a relação superfície/volume (índice de superfície) prevista de acordo com a invenção.

Numa forma de realização preferida, o recipiente modificado apresenta paredes de recipiente elásticas que, de um modo preferido, possibilitam uma extracção de sangue isenta de ar a um corpo animal ou humano, quando o recipiente modificado ainda substancialmente desprovido de ar se expande apenas com o influxo do sangue, não sendo possível originar-se qualquer bolsa de ar indesejada no recipiente. Subentende-se que o número e superfície das estruturas internas previstas no recipiente modificado para o aumento da sua superfície interna não se orienta pela capacidade máxima do recipiente elástico, mas antes pelo volume da composição sanguínea a incubar.

Um tal recipiente elástico é seleccionado, de um modo preferido, das bolsas de colheita de sangue previstas na

medicina de transfusões, as quais são, de um modo preferido, sistemas de bolsas simples, duplas, triplas ou múltiplas. Enquanto um sistema de bolsa simples se distingue por apresentar, em regra, pelo menos, uma abertura para o enchimento ou esvaziamento, as bolsas duplas, triplas ou múltiplas representam disposições de várias bolsas comunicantes entre si, que estão em contacto umas com as outras, de um modo preferido, por meio de ligações por tubos flexíveis. De um modo preferido, tais bolsas são construídas, de modo simples, a partir de duas películas elásticas soldadas uma sobre a outra. Numa forma de realização particularmente preferida, o, no mínimo único, recipiente modificado empregue de acordo com a invenção é uma bolsa de colheita de sangue, ou sistema de bolsas de colheita de sangue, que foi modificada pelo enchimento de um número e tipo de partículas seleccionados de acordo com a invenção, de um modo preferido, esferas de vidro.

O recipiente é, um modo preferido, um sistema de bolsas, tal como este é utilizado como sistema de bolsas de colheita de sangue de duas câmaras para centrífugas para a separação de componentes sanguíneas em sangue extraído de fresco. Se o recipiente de acordo com a invenção estiver modificado, de um modo preferido, pelo enchimento de esferas de vidro, pode aí realizar-se o processo, de acordo com a invenção, para a preparação de uma composição sanguínea condicionada. Subsequentemente, separa-se os componentes sanguíneos no sistema de bolsas de colheita de sangue a partir do sangue condicionado, obtendo-se uma composição de soro sanguíneo condicionada livre de componentes sanguíneos "sólidos".

Um sistema de bolsas de colheita de sangue de duas câmaras preferido compreende, pelo menos, um recipiente primário e, pelo

menos, um recipiente secundário, os quais formam um sistema comunicante de recipientes. O recipiente primário e o recipiente secundário estão em contacto, pelo menos, por via de uma conduta de passagem, em particular passível de ser fechada. No contexto da presente invenção, entende-se por um "recipiente primário", de um modo preferido, um recipiente, isto é um reservatório, onde é introduzida, incubada, e eventualmente submetida a um primeiro fraccionamento, a composição sanguínea a condicionar e subsequentemente, eventualmente, a separar nos seus componentes individuais. De um modo particularmente preferido, o recipiente primário, o recipiente secundário e a conduta de passagem estão convenientemente fixados numa placa de suporte. De um modo particularmente preferido, a conduta de passagem pode ser fechada através de, pelo menos, uma interrupção, a qual pode estar configurada como válvula, torneira e/ou tampão. Por um "recipiente secundário" entende-se, de um modo preferido, um recipiente, isto é reservatório, onde é completa ou parcialmente introduzido o líquido ou suspensão, eventualmente completa ou parcialmente separado, no recipiente primário, nos seus componentes individuais, e onde é submetido a um segundo fraccionamento. Cada um destes recipientes está, de um modo preferido, previsto com, respectivamente, pelo menos, uma conduta de entrada e/ou saída, em particular passível de ser fechada, em particular para alimentação, isto é, introdução ou reaplicação, de componentes sanguíneos e/ou descarga, isto é extracção, de componentes sanguíneos. De um modo preferido, as estruturas internas adicionais de acordo com a invenção, tal como as esferas de vidro, estão previstas no recipiente primário ou aí introduzidas.

Numa forma de realização preferida, introduz-se a bolsa ou o sistema de bolsas de colheita de sangue num copo de centrífuga

para a separação, por meio de centrifugação, dos componentes sanguíneos sólidos da composição de soro sanguíneo condicionada. Este está concebido, de um modo preferido, de modo que o recipiente, realizado de um modo preferido como bolsa elástica, seja estirado durante a centrifugação, de modo que as paredes do recipiente se encostem parcial e/ou completamente à parede interior do copo de centrífuga. É preferido o uso de um copo esterilizado. O esforço de estiramento das paredes do recipiente e das células aí contidas é assim reduzido de um modo particularmente vantajoso durante a centrifugação. A utilização preferida de um copo de centrífuga permite também o emprego de um material de parede mecanicamente mais leve, mais fino e menos estável para a bolsa elástica preferida.

Numa forma de realização preferida do processo, a composição sanguínea incubada é uma composição sanguínea alogénica, de um modo preferido, uma composição sanguínea, que é extraída na forma de sangue completo a um dador humano ou animal e é administrada, após realização do processo de acordo com a invenção, como composição sanguínea condicionada, de um modo preferido como composição de soro sanguíneo condicionada, a um dador humano. Numa variante, a composição sanguínea é autóloga, isto é, o organismo dador e o organismo receptor são idênticos. Nesta variante particularmente preferida, pode aproveitar-se todas as vantagens da doação autóloga. O especialista seleccionará o tipo e identidade do dador consoante a aplicação e conveniência. Nisto, podem ser tidos em consideração, de um modo geral, os critérios e vantagens conhecidos, que são relevantes para a selecção de uma doação autóloga.

Numa variante alternativa, a composição sanguínea é xenogénica. Isto é, esta é extraída de um organismo de uma

espécie diferente. De um modo preferido extrai-se, para o efeito, uma composição sanguínea não condicionada, na forma de sangue completo, a um organismo dador animal, por exemplo a um porco e, após realização do processo de acordo com a invenção, administra-se a composição sanguínea condicionada, ao indivíduo a tratar que pertence a uma outra espécie, por exemplo, cavalo, humano ou desportista.

Um outro aspecto da invenção é a disponibilização de uma composição sanguínea condicionada, a qual pode ser preparada, ou que é, de um modo preferido, preparada pelo processo acordo com a invenção. Esta pode ser empregue, de acordo com a invenção, para o tratamento, alívio, cura ou prevenção de um padecimento do corpo humano ou animal. De acordo com a invenção, esta composição sanguínea contém os factores induzidos pela realização do processo de acordo com a invenção, pelo menos 30, de um modo preferido mais de 200, 1000, 5000, 10000 pg/mL, de um modo preferido de 30 até 20000 pg/mL de interleucina-6. Subentende-se que a composição sanguínea condicionada que pode ser preparada por meio do processo de acordo com a invenção apresenta, a par da interleucina-6, como um dos factores induzidos, outros factores induzidos. Foi possível mostrar surpreendentemente que é precisamente a composição dos factores induzidos num "cocktail", obténivel de acordo com a invenção, que apresenta as vantagens e efeitos de acordo com a invenção.

É preferida uma composição sanguínea condicionada que, a par de interleucina-6 (IL-6), apresenta, pelo menos, um outro componente que é seleccionado de: antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1 Ra), interleucina-4 (IL-4), interleucina-13 (IL-13), interleucina-1-(IL-1), interleucina-10 (IL-1), factor de necrose tumoral (TNF), factor de crescimento semelhante à

insulina (IGF), factor transformador do crescimento (TGF), factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), factor de crescimento dos fibroblastos (FGF) e factor de crescimento dos hepatócitos (HGF).

Numa variante, a composição sanguínea condicionada contém antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1Ra) numa fracção de 30 até 50.000 pg/mL. Numa outra variante, a composição sanguínea condicionada contém interleucina-4 (IL-4) numa fracção de 2 até 100 pg/mL. Numa variante adicional, a composição sanguínea condicionada contém interleucina-13 (IL-13) numa fracção de 2 até 100 pg/mL. Numa variante adicional, a composição sanguínea condicionada contém interleucina-1 (IL-1) numa fracção de 5 até 1.000 pg/L. Numa variante adicional, a composição sanguínea condicionada contém interleucina-10 (IL-10) numa fracção de 5 até 1.000 pg/L. Numa variante adicional, a composição sanguínea condicionada contém factor de necrose tumoral (TNF) numa fracção de 5 até 1.000 pg/mL. Numa variante adicional, a composição sanguínea condicionada contém factor de crescimento semelhante à insulina (IGF) numa fracção de 100 até 15.000 pg/mL. Numa variante adicional, a composição sanguínea condicionada contém factor transformador do crescimento (TGF) numa fracção de 10 até 20.000 pg/mL. Numa variante adicional, a composição sanguínea condicionada contém factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) numa fracção de 100 até 10.000 pg/mL. Numa variante adicional, a composição sanguínea condicionada contém factor de crescimento dos fibroblastos (FGF) numa fracção de 50 até 10.000 pg/mL. Numa variante adicional, a composição sanguínea condicionada contém factor de crescimento dos hepatócitos (HGF) numa fracção de 50 até 10.000 pg/mL.

Surpreendentemente, é precisamente o cocktail de factores induzidos e citocinas presente na composição sanguínea condicionada, obténível de acordo com a invenção, que é particularmente efectivo em termos profilácticos e terapêuticos. De acordo com a invenção, emprega-se a composição sanguínea condicionada, ou a composição de soro sanguíneo condicionada obténível a partir desta, de forma particularmente eficaz, numa série de doenças ou padecimentos do corpo humano ou animal, que são tratados, curados ou aliviados com estas ou com as quais se previne estas doenças e padecimentos.

De acordo com a invenção, a composição sanguínea, ou composição de soro sanguíneo condicionada, obténível de acordo com a invenção, é empregue em doenças musculares, em doenças do aparelho músculo-esquelético, bem como também em inflamações e irritações do sistema nervoso, sobretudo doenças do aparelho tendinoso, tal como lesões tendinosas, tenossinovite, lesões dos ligamentos, degeneração dos tendões e degeneração dos ligamentos, bem como para a rápida cura, alívio ou para a prevenção de alergias, intolerâncias alimentares ou medicamentosas, doenças com envolvimento do sistema imunitário, sobretudo doenças de autoimunidade, em particular do foro reumatológico, bem como doenças devidas à neurodermite, e para o tratamento e cura feridas crónicas, em particular a úlcera diabética, o tratamento da endometriose, bem como o tratamento da inflamação ocular crónica e a regeneração ou alívio da dor de irritações dos tendões no cavalo. As doenças musculares incluem doenças musculares que são originadas por lesões musculares em cirurgias em músculos, no contexto de roturas das fibras musculares, em degenerações musculares, em defeitos musculares, na atrofia muscular, na hérnia muscular, na distrofia muscular,

ou que possam ser atribuídas ao cansaço muscular ou dores musculares.

A presente invenção refere-se, por conseguinte, à utilização da composição sanguínea de acordo com a invenção, da composição de soro sanguíneo condicionada obtenível a partir desta, para o tratamento ou prevenção de um padecimento do corpo humano ou animal. O padecimento do corpo humano ou animal, que pode ser, de um modo preferido, tratado, aliviado ou curado ou o que pode ser prevenido, é seleccionado de doenças do foro reumatológico, doenças do aparelho músculo-esquelético, bem como doenças associadas ao sistema imunitário, bem como doenças, que causam dores agudas ou crónicas.

Subentende-se que o especialista selecciona o tipo de aplicação respectivamente conveniente para a administração da composição sanguínea condicionada, de acordo com a invenção, para o tratamento adequado da respectiva doença. De um modo preferido, a composição sanguínea condicionada, ou composição de soro sanguíneo, é injectada ou infundida no corpo e/ou no órgão afectado, tal como a articulação, músculo, tendões, pele ou nervo, e isto, de um modo preferido, por via intravenosa, intra-arterial, subcutânea, intradérmica, subconjunctival, tópica, intratecal, periespinal, em, e/ou sobre, nervos centrais, em, e/ou sobre, nervos periféricos, por via intra-articular e/ou intramuscular.

Num outro aspecto da invenção, a composição sanguínea condicionada de acordo com a invenção é, por conseguinte, utilizada para a preparação de um produto farmacêutico para o tratamento ou prevenção de um padecimento do corpo humano ou animal. Estes padecimentos estão caracterizados anteriormente.

A par disto, está prevista também uma utilização da composição sanguínea de acordo com a invenção como produto cosmético não terapêutico, como um, assim denominado, produto “anti-envelhecimento”. Mostrou-se que, através de administração sistemática e/ou tópica é possível aliviar ou curar sintomas concomitantes físicos da idade, sobretudo os sintomas mencionados previamente, mas também a aparência exterior: pele, cabelos, unhas. Num aspecto adicional da invenção, a composição sanguínea, de acordo com a invenção, é utilizada para a preparação de produtos cosméticos.

Para finalizar, a presente invenção refere-se também a um processo para o tratamento ou prevenção de um padecimento do corpo humano ou animal caracterizado anteriormente, o qual contém, pelo menos, o seguinte passo: administração da composição sanguínea condicionada, de acordo com a invenção, ao corpo humano, ou animal, numa dose eficaz em termos terapêuticos ou profilácticos. O especialista selecciona a dose e tipo de aplicação segundo o domínio de aplicação e a conveniência.

Exemplos de formas de realização

A invenção é explicada mais detalhadamente através dos exemplos seguintes e pela figura, em que os exemplos não devem ser entendidos no sentido restritivo. O especialista reconhecerá, a partir dos exemplos, o princípio fundamental da invenção e as vantagens técnicas associadas a esta. Este terá a capacidade de transferir os princípios fundamentais e as vantagens técnicas para outros domínios que não são aqui expressamente abordados.

A Figura 1 mostra uma representação esquemática de uma forma de realização preferida do dispositivo de acordo com a invenção, constituído por um recipiente (10) configurado como bolsa elástica com uma secção (14) inferior, de um modo preferido, com uma forma semicircular e uma secção (15) superior, de um modo preferido afunilada, com, pelo menos, uma conduta (11) de entrada e/ou de saída, a qual desemboca na secção (15) superior em forma de funil do recipiente. Na sua extremidade inferior, a qual desemboca no lúmen do recipiente (10), está prevista, de um modo preferido, uma válvula (13) de lábios, isto é uma válvula de lingueta.

Exemplo 1: Kit para a obtenção da composição sanguínea condicionada a partir de sangue completo

Monta-se um kit esterilizável descartável que contém o seguinte:

- um sistema de bolsas para a incubação do sangue e para a separação de componentes sanguíneos sólidos (figuras 1 e 2, tabela 1), equipado com esferas de vidro de borossilicato (cerca de 200 unidades) com um diâmetro de 3,5 mm,
- agulha 20 gauge para a absorção de inibidores de coagulação para a seringa de recolha de sangue,
- seringa de 60 mL para a recolha de sangue,
- agulha tipo Butterfly para a recolha de sangue,

- seringa de 60 mL para a recolha da composição de soro sanguíneo condicionada

Todos os componentes são artigos descartáveis, embalados e esterilizados com raios gama e providos, como um todo, de uma embalagem exterior esterilizada.

As tabelas 1 e 2 enumeram os materiais dos componentes utilizados.

Tabela 1:

Componente	Material, fornecedor
Bolsa (10)	Película da bolsa: composto de PVC 3222 (Solvay Draka)
Estruturas internas	200 esferas de vidro de borossilicato, 3,5 mm diâmetro (Duran®)

Tabela 2: Kit para a preparação de uma composição sanguínea condicionada

Componente	Material, fornecedor
Dispositivo de acordo com a invenção	(ver tabela 1)
Agulha tipo Butterfly 1,1 x 19 mm	Tampa de fecho: PE Adaptador LL: ABS transparente Cabeça conectora alada: PVC Tubeira: PVC 60 Sh A Agulha: ISO 638/13

Componente	(continuação)	
	Material, fornecedor	
Agulha 1,1 x 40 mm	Tubeira de protecção:	PE
	Cabeça conectora:	PP
	Tampa de protecção:	PP
	Agulha:	Aço inoxidável de acordo com a DIN EN ISO 9626
Seringa de 60 mL	Cilindro:	PP
	Biela do êmbolo:	PP
	Tampão do êmbolo:	Cauchu natural
Seringa de 10 mL (12 cc)	Cilindro:	PP
	Biela do êmbolo:	PP
Conduta do perfusor 1,5 m, 1,0 x 2,7 mm	Tampão do êmbolo:	PP
	LL macho:	ABS KR 2802
	Tampa:	PE, opaco
	LL fêmea:	PVC
	Tampa:	ABS, vermelho
	Tubeira:	
	Camada interna:	ND PE
Camada central:	EVA	
Camada exterior:	PVC	
Embalagem tipo blister 0,9 x 206 x 500 mm	PET-GAG	
Papel de selagem Tyvek	Tyvek 10MP/1073B	

Exemplo 2: Obtenção de uma composição de soro sanguíneo condicionada a partir de sangue completo

a) Recolha de sangue

A recolha de sangue realiza-se com uma seringa do tipo Luerlock de 60 mL. Enche-se a seringa lentamente com sangue

completo até à marcação de 60 mL. Tem-se atenção para que o enchimento fique livre de quaisquer bolhas de ar de modo que se encontrem efectivamente exactamente 60 mL na seringa.

b) Enchimento do sistema de bolsas e incubação

O conteúdo da seringa é introduzido lenta e completamente através da conduta (11) de entrada/saída para dentro do recipiente (10) configurado como bolsa elástica. No recipiente estão previamente colocadas cerca de 200 esferas de vidro de borossilicato (Duran®), diâmetro 3,5 mm.

A seringa é desenroscada após o enchimento e o conector (12) da bolsa é novamente fechado com uma nova tampa de fecho.

O recipiente (10) é armazenado a aproximadamente 37 °C durante 9 até 36 horas, de um modo preferido, pendurado. O sangue extraído é nisto incubado no recipiente com as esferas que aumentam a superfície interna. A superfície interna aumentada perfaz aproximadamente 350 mm² por cada 1 mL de sangue incubado.

c) Separação dos componentes sanguíneos sólidos

O recipiente (10) é inserido num suspensor de centrífuga esterilizado, num copo de centrífuga. Após controlo do equilíbrio correcto do peso, realiza-se a centrifugação a aproximadamente 2500 rotações/min durante aproximadamente 3 min. Decorrida a centrifugação, na qual tem lugar uma separação dos componentes sanguíneos celulares dos líquidos, retira-se

cuidadosamente o copo da centrífuga juntamente com o recipiente (10).

Através da centrifugação, as células sanguíneas, principalmente os eritrócitos (EZ), acumularam-se na secção inferior do recipiente (10). A centrifugação separa o soro do coágulo sanguíneo. O soro é transferido para a segunda bolsa e eventualmente, subsequentemente centrifugado uma segunda vez. Através do conector de extracção da conduta (11) de entrada/saída extraí-se a composição de soro condicionada. A seringa cheia é subsequentemente desenroscada.

Exemplo 3: Análise da composição de soro sanguíneo condicionada

Preparou-se quatro misturas de ensaio A, B, C, D e E, que foram utilizadas do mesmo modo para a incubação de sangue completo.

Numa mistura A, encheu-se uma bolsa de colheita de sangue obtível comercialmente (OSTEOKIN, Orthogen, Düsseldorf), que está descrita, no essencial, nos exemplos 1 e 2, com 210 esferas de vidro de borossilicato (Duran®) com um diâmetro de 3,5 mm. Através da adição das estruturas internas, a superfície interna do recipiente modificado perfaz, no total, aproximadamente 18.125 mm². Na incubação de 50 mL de sangue, a relação superfície/volume (índice de superfície) do recipiente modificado perfaz aproximadamente 360 mm²/mL.

Numa mistura B adicional, empregou-se o mesmo sistema de bolsas de colheita de sangue, como no caso da mistura A, sem que

tenham sido introduzidas quaisquer estruturas internas adicionais. O sistema de bolsas de colheita de sangue sem enchimento apresenta uma superfície interna de aproximadamente 10.000 mm². Para 50 mL de sangue isto corresponde a um índice de superfície de aproximadamente 200 mm²/mL.

Numa mistura C adicional, empregou-se o mesmo sistema de bolsas de colheita de sangue, como na mistura A, e encheu-se com 780 esferas de vidro com um diâmetro de 3,5 mm. A superfície interna perfaz então, no total, aproximadamente 40.000 mm². Uma carga de 50 mL de sangue origina um índice de superfície de aproximadamente 800 mm²/mL.

Numa mistura D adicional, encheu-se um outro sistema de colheita de sangue, apresentando uma forma essencialmente cilíndrica, com 36 esferas de vidro com um diâmetro de 1,5 mm. A superfície interna perfaz então, no total, aproximadamente 4050 mm². Uma carga de 10 mL de sangue origina um índice de superfície de aproximadamente 405 mm²/mL.

Numa mistura E adicional, encheu-se um sistema de colheita de sangue, apresentando uma forma essencialmente cilíndrica, com 62 esferas de vidro com um diâmetro de 3,5 mm. A superfície interna perfaz então, no total, aproximadamente 6200 mm². Uma carga de 10 mL de sangue origina um índice de superfície de aproximadamente 620 mm²/mL.

Em todas as misturas de ensaio, extraiu-se respectivamente sangue venoso completo de fresco e encheu-se os recipientes das misturas A, B e C, respectivamente. Incubou-se os recipientes a aproximadamente 37 °C durante 24 horas (t = 24 h). Adicionalmente, processou-se, como controlo, aproximadamente

10 mL de sangue completo fresco do mesmo dador, respectivamente, imediatamente após a colheita de sangue (t = 0 h).

Passado o tempo de incubação, quantificou-se os componentes sanguíneos IL-1Ra, IL-6, TNFa e IL-1 β nas composições sanguíneas.

Resultados: A tabela 3 mostra os resultados.

Tabela 3:

Factor/citocina [pg/mL]	t = 0h	t = 24 h				
		A	B	C	D	E
		360 mm ² /mL	200 mm ² /mL	800 mm ² /mL	405 mm ² /mL	620 mm ² /mL
IL-1Ra	323,7	8592	6626	-*	2663	7836
IL-6	3,7	2830	1571	-*	847,5	2933
TNFa	19,9	718,3	204,5	-*	31,54	569,8
IL-1 β	1,00	396,6	92,69	-*	16,81	154,8
*) lise celular, nenhuma medição						

Enquanto as misturas A e B revelaram uma indução nítida dos factores analisados na composição sanguínea, ocorreu hemólise durante a incubação na mistura C. Mostra-se que a intensidade da indução depende do índice de superfície; para um índice de superfície maior (maior superfície interna) obtém-se uma fracção maior de citocinas induzidas. Simultaneamente existe um limite superior para o índice de superfície; se se ultrapassar um valor crítico, ocorre hemólise. Uma composição sanguínea hemolisada já não pode ser utilizada. No caso de grandes índices de superfície, próximos do valor crítico, a hemólise pode ser reprimida dentro de determinados limites reduzindo o tempo de incubação de 24 horas para 6 até 9 horas (dados não apresentados).

Exemplo 4: Perfil das citocinas da composição sanguínea condicionada

Numa mistura adicional encheu-se um recipiente de colheita de sangue cilíndrico com 36 esferas de vidro de vidro de borossilicato (Duran®) com um diâmetro de 1,5 mm para aumentar a superfície interna. Incubou-se 50 mL de sangue completo extraído de fresco. O índice de superfície per fez aproximadamente 405 mm²/mL.

No recipiente de colheita de sangue incubou-se sangue a aproximadamente 37 °C durante três horas, nove horas e 24 horas. Subsequentemente determinou-se o teor em citocinas FGF, IL-4, IL-10, IL-1β, TNF, IL-6, IL-1Ra e TGFβ.

Resultados:

Logo após três horas de incubação verifica-se uma subida nítida do teor de citocinas na composição sanguínea condicionada. Na tabela 4 comparam-se os valores medidos após 24 horas (t = 24 h) com os valores medidos imediatamente após a colheita de sangue (t = 0 h).

Tabela 4

Factor/citocina [pg/mL]	<u>t = 0 h</u>	<u>t = 24 h</u>
FGF	0,1	2,0
IL-4	5,4	7,9
IL-10	7,9	55,4
IL-1 β	3,9	409
TNF	6,0	536
IL-6	n.a.	3444
IL-1Ra	241,9	9975
TGF β	18313	36696

Exemplo 5: Tratamento de neurodermite

Aplicou-se a composição sanguínea condicionada, preparada de acordo com a invenção, na forma de injeções, também como injeções intra-articulares, em doentes, para o tratamento de neurodermite. Neste caso, são injectados 2 mL da composição sanguínea condicionada ao longo de um período de tempo de 3 semanas num intervalo de, respectivamente, 2 até 3 dias. Foi possível verificar uma melhoria dos sintomas da neurodermite dentro de 3 dias. Uma reincidência da doença, após aproximadamente 2,5 meses, foi igualmente tratada com sucesso com 3 injeções.

Em outros doentes, nos quais foram empregues injeções intra-articulares, primariamente para o tratamento das suas dores de joelhos (devidas à artrose e queixas no menisco), os

sintomas de neurodermite também melhoraram ao longo de 6 injeções. Desde aí não houve qualquer reincidência da neurodermite.

Exemplo 6: Tratamento de inflamação ou irritações do sistema nervoso

Nesta aplicação da composição sanguínea condicionada, preparada de acordo com a invenção, tratou-se doentes com dores nas costas (n = 30) que sofriam cronicamente há, pelo menos, 6 meses de dores nas costas de causas radiculares, com injeções locais na raiz nervosa (injecção epidural-peridural de acordo com Krämer *et al.*). As dores melhoraram dentro de poucas semanas e o efeito manifestava-se ainda, em média, após seis meses. Neste caso, obteve-se um resultado, no mínimo, equivalente ou ligeiramente melhorado em comparação com doentes que foram tratados com a mesma técnica de injeção com 5 mg ou 10 mg de glucocorticóide (triancinolona) como substância comparativa.

Exemplo 7: Tratamento de endometriose

Tratou-se doentes (n = 4), que sofriam de endometriose dolorosa, através de uma injeção intraperitoneal de 4 mL do soro sanguíneo condicionado, preparado de acordo com a invenção, directamente no tecido tumoral causado pela endometriose e/ou na cavidade abdominal. Após estas aplicações, inicialmente associadas a fortes dores, teve lugar, dentro de poucas horas, uma nítida redução das dores. Este efeito perdurou e conduziu a uma ausência quase completa de dores no dia seguinte. Como continuação da terapia tratou-se adicionalmente em intervalos

semanais com injeções subcutâneas de respectivamente 2 mL do soro sanguíneo condicionado. Não foi observada, até à data, qualquer recaída ou a reaparição de dores. A acção inibidora de dor da composição sanguínea condicionada, de acordo com a invenção, estende-se surpreendentemente muito para além da acção de analgésicos normais.

Exemplo 8: Inflamação ocular crónica no cavalo

Para o tratamento da inflamação ocular crónica no cavalo (uveíte recorrente equina, URE) injectou-se a composição sanguínea condicionada, preparada de acordo com a invenção, no olho (subconjuntival), ou aplicou-se em gotas no olho (topicamente), em 6 cavalos, dos quais 3 cavalos haviam sido respectivamente tratados em duas clínicas veterinárias diferentes. Dentro do período de seguimento clínico de até 10 meses não se verificou qualquer recaída em qualquer um dos casos tratados.

Exemplo 9: Regeneração e melhoria das dores de irritações dos tendões no cavalo

Numa outra aplicação da composição sanguínea condicionada, tratou-se cavalos com claudicação devida à inflamação ou irritação massiva da bainha tendinosa, associada à efusão na bainha tendinosa, com injeções na bainha tendinosa de respectivamente 3 mL do soro sanguíneo condicionado, de acordo com a invenção. Para o efeito, efectuou-se, num primeiro passo, a punção da efusão de modo a reduzir a pressão sobre o tecido e a remover substâncias pró-inflamatórias. Após a primeira

injecção reduziu-se, dentro de uma semana, tanto a claudicação como também a quantidade de efusão verificável na segunda semana. Após 4 semanas, portanto uma semana após injecção da terceira e última dose na bainha tendinosa, verificou-se uma remissão quase completa tanto da claudicação como também da efusão.

Injecções do mesmo tipo em, assim denominadas, “lesões profundas” e/ou “lesões superficiais”, portanto alterações degenerativas no interior do tecido tendinoso, conduziram igualmente a uma remissão nítida desta sintomatologia clínica. Em alguns casos foram observados reenchimentos do defeito com fibras de colagénio.

Exemplo 10: Tratamento de feridas no cavalo

Um cavalo castrado com 14 anos claudicante em várias articulações sofria desde há muitas semanas de uma ferida persistente acima do casco dianteiro esquerdo do casco. Aplicou-se a composição sanguínea condicionada, de acordo com a invenção, em gotas sobre esta ferida (3 gotas sobre uma área de cerca de 1x3 cm). Ligou-se subseqüentemente a ferida. Após a examinação final (após três tratamentos em intervalos de uma semana), após um período de tempo de 4 semanas, verificou-se que a área da ferida aberta se havia reduzido em cerca de um terço.

Lisboa, 13 de Janeiro de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de uma composição sanguínea condicionada, a partir de sangue, contendo os passos:
 - (a) incubação de sangue, o qual foi extraído a um corpo humano ou animal, num recipiente modificado com superfície interna a uma temperatura de 10 até 40 °C para o condicionamento do sangue, em que são induzidos factores; e
 - (b) obtenção de uma composição sanguínea condicionada com factores induzidos no recipiente modificado, em que o recipiente está modificado pelo facto de apresentar uma superfície interna de 200 mm² até 750 mm² por cada 1 mL de sangue incubado.
2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o surgimento de interleucina-6 (IL-6) na composição sanguínea numa fracção de, pelo menos, 30 pg por cada 1 mL indica a indução bem sucedida.
3. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que se incuba por um período de tempo de 2 até 36 horas.
4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a pressão parcial de oxigénio (pO₂) durante a incubação perfaz menos de 5 kPa.
5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que, num passo adicional, se separa

componentes celulares da composição sanguínea condicionada e se obtém uma composição de soro sanguíneo condicionada.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o recipiente modificado apresenta estruturas internas com grande superfície que são seleccionadas de esferas, fibras, farinha, granulado, partículas e combinações destes.
7. Processo de acordo com a reivindicação 6, em que as estruturas internas contêm, pelo menos, um material seleccionado de metal, óxido metálico e plástico, tal como vidro, corindo, quartzo, poliestireno, cloreto de polivinilo, polietileno, polipropileno ou combinações destes.
8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o recipiente modificado apresenta no seu interior esferas de vidro que possuem um diâmetro de 0,5 até 5 mm.
9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o recipiente modificado apresenta paredes do recipiente elásticas para a extracção de sangue livre de ar a partir do corpo animal ou humano.
10. Processo de acordo com a reivindicação 9, em que o recipiente é seleccionado de bolsas de colheita de sangue para a medicina de transfusões.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que o recipiente é seleccionado de sistemas de bolsas simples, duplas, triplas ou múltiplas.
12. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 até 11, em que as paredes elásticas do recipiente apresentam uma permeabilidade reduzida ao oxigénio.
13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a composição sanguínea é alogénia.
14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a composição sanguínea é autóloga.
15. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a composição sanguínea é xerogénica.
16. Composição sanguínea, preparável pelo processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, para o tratamento ou prevenção de um padecimento do corpo humano ou animal, contendo 30 até 20.000 pg/mL de interleucina-6 (IL-6).
17. Composição sanguínea de acordo com a reivindicação 16, contendo, pelo menos, um componente adicional seleccionado de:
 - antagonista do receptor da interleucina-1 (IL-1Ra),
 - interleucina-4 (IL-4),
 - interleucina-13 (IL-13),
 - interleucina-1 (IL-1),
 - interleucina 10 (IL-10),
 - factor de necrose tumoral (TNF),

- factor de crescimento semelhante à insulina (IGF),
 - factor transformador do crescimento (TGF),
 - factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF),
 - factor de crescimento dos fibroblastos (FGF) e
 - factor de crescimento dos hepatócitos (HGF).
18. Composição sanguínea de acordo com a reivindicação 16 ou 17, contendo ainda, pelo menos, um componente seleccionado de vesículas, microvesículas, exossomas, ARN_i e misturas destes.
19. Composição sanguínea de acordo com a reivindicação 16 até 18, em que antagonista do receptor da interleucina-1 (IL-1Ra) está presente numa quantidade de 30 - 50.000 pg/mL.
20. Composição sanguínea de acordo com a reivindicação 16 até 19, em que interleucina-4 (IL-4) está presente numa quantidade de 2 - 100 pg/mL.
21. Composição sanguínea de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 até 20, em que interleucina-13 (IL-13) está presente numa quantidade de 2 - 100 pg/mL.
22. Composição sanguínea de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 até 21, em que interleucina-1 (IL-1) está presente numa quantidade de 5 - 1.000 pg/mL.
23. Composição sanguínea de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 até 22, em que interleucina 10 (IL-10) está presente numa quantidade de 5 - 1.000 pg/mL.

24. Composição sanguínea de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 até 23, em que factor de necrose tumoral (TNF) está presente numa quantidade de 5 - 1.000 pg/mL.
25. Composição sanguínea de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 até 24, em que factor de crescimento semelhante à insulina (IGF) está presente numa quantidade de 100 - 15.0000 pg/mL.
26. Composição sanguínea de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 até 25, em que factor transformador do crescimento (TGF) está presente numa quantidade de 10 - 20.000 pg/mL.
27. Composição sanguínea de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 até 26, em que factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) está presente numa quantidade de 100 - 10.0000 pg/mL.
28. Composição sanguínea de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 até 27, em que factor de crescimento dos fibroblastos (FGF) está presente numa quantidade de 50 - 10.000 pg/mL.
29. Composição sanguínea de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 até 28, em que factor de crescimento dos hepatócitos (HGF) está presente numa quantidade de 10 - 10.000 pg/mL.
30. Composição sanguínea de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 até 29 para o tratamento ou prevenção de um padecimento do corpo humano ou animal seleccionado de:

- doenças musculares,
- doenças do aparelho tendinoso
- alergias,
- intolerâncias alimentares,
- intolerâncias medicamentosas,
- doenças com envolvimento do sistema imunitário
- psoríase e
- feridas crónicas, tal como a úlcera diabética.

31. Composição sanguínea de acordo com a reivindicação 30, em que a doença muscular é uma lesão muscular, uma cirurgia muscular, uma rotura das fibras musculares, uma degeneração muscular, um defeito muscular, uma atrofia muscular, uma hérnia muscular, uma distrofia muscular, um cansaço muscular ou dores musculares.

32. Composição sanguínea de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 ou 31, em que o tratamento de uma doença muscular compreende uma regeneração de tecido muscular.

33. Composição sanguínea de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 até 29, para o tratamento ou prevenção de um padecimento do corpo humano ou animal, seleccionado de:

- neurodermite,
- inflamações e irritações do sistema nervoso,
- endometriose,
- inflamação ocular crónica no cavalo.

34. Composição sanguínea de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 até 33, que é eventualmente injectável no

corpo ou no órgão afectado em conjunto com substâncias auxiliares farmacêuticas.

35. Utilização da composição sanguínea de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 até 29 para a preparação de um produto farmacêutico para o tratamento ou prevenção de um padecimento do corpo humano ou animal caracterizado em qualquer uma das reivindicações 30 até 33.
36. Utilização da composição sanguínea de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 até 29 como agente cosmético.

Lisboa, 13 de Janeiro de 2010

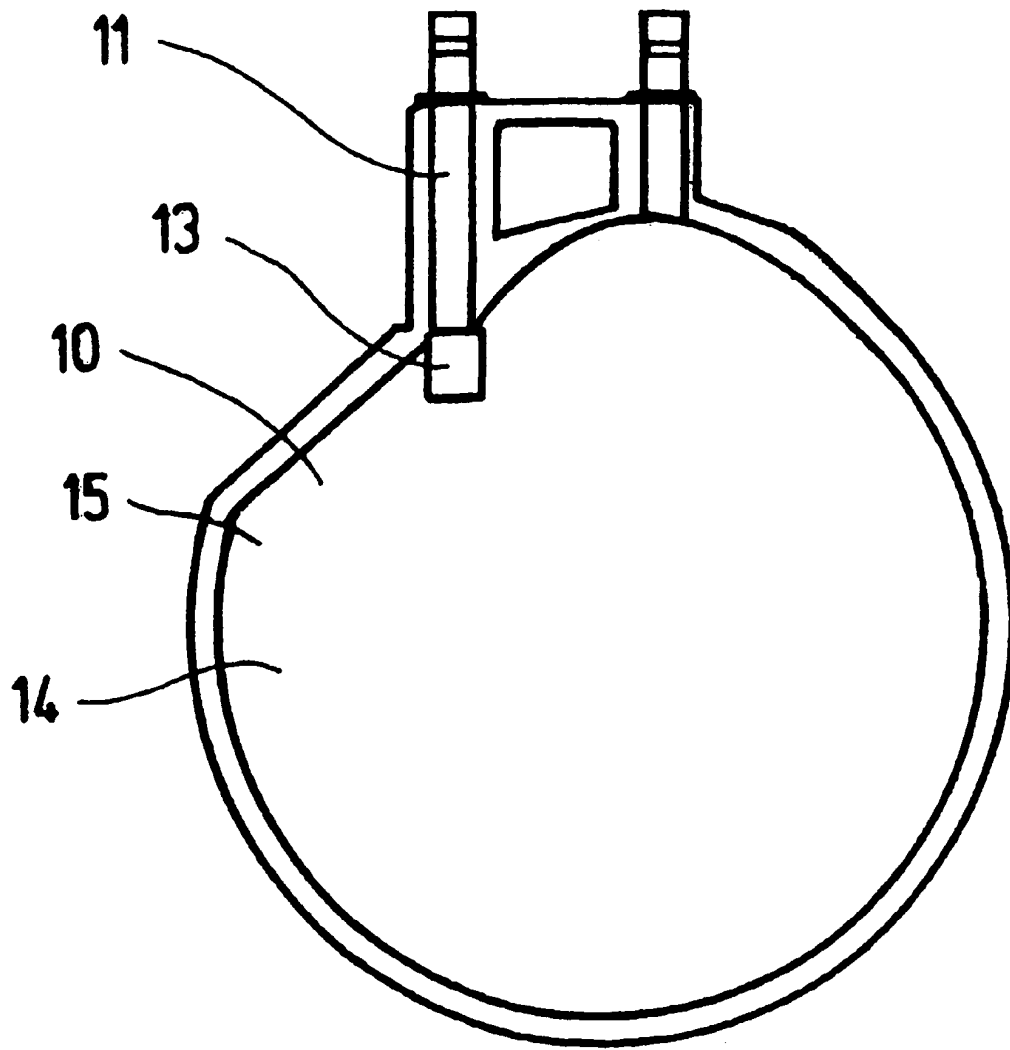


FIG. 1

RESUMO

"COMPOSIÇÃO SANGUÍNEA CONDICIONADA E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de composições sanguíneas condicionadas que contêm factores induzidos e citocinas, em particular interleucina-6, bem como a composições sanguíneas condicionadas preparáveis pelo processo e à sua utilização para o tratamento ou prevenção de um padecimento do corpo humano ou animal.