



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0707360-7 A2**

(22) Data de Depósito: 02/02/2007
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 35/14
A61P 37/00

(54) Título: **COMPOSIÇÃO SANGÜÍNEA
CONDICIONADA E PROCESSO PARA SUA
PRODUÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 03/02/2006 DE 10 2006 005 016.9

(73) Titular(es): Orthogen AG

(72) Inventor(es): Julio Reinecke, Peter Wehling

(74) Procurador(es): Di Blasi, Parente, S. G. &
Associados S/C

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007000903 de 02/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/090569 de 16/08/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO SANGÜÍNEA CONDICIONADA E PROCESSO PARA, SUA PRODUÇÃO. A presente invenção refere-se a um processo para a produção de composições sanguíneas condicionadas que contêm fatores induzidos, e a composições sanguíneas condicionadas preparáveis através do processo, e seu uso para o tratamento ou a prevenção de uma doença do organismo humano ou animal.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: "**COMPOSIÇÃO SANGÜÍNEA CONDICIONADA E PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO**".

Relatório descritivo

A presente invenção refere-se a um processo para a
5 produção de composições sangüíneas condicionadas que contêm
fatores ou citocinas induzidos, e a composições sangüíneas
condicionadas e seu uso para o tratamento e a prevenção de uma
doença do organismo humano ou animal.

O estado da técnica

10 É conhecido que componentes de sangue, sobretudo
proteínas, fatores ou citocinas tais como eritropoetina,
insulina ou interferon, os quais estão presentes no sangue ou
no soro sangüíneo, possuem um efeito terapêutico ou
profilático. Fatores conhecidos como o antagonista ao receptor
15 de interleucina-1 (IL-1ra) inibem o efeito de processos
causadores de inflamações. Sabe-se também que estes
componentes sangüíneos em parte são produzidos pelo próprio
tecido sangüíneo ou são secretados das células sangüíneas para
a fase de plasma do sangue.

20 A produção ou a liberação de determinados componentes
sangüíneos tais como fatores ou citocinas pode ser
incrementada, por exemplo, através da incubação de um sangue

total retirado a partir de um organismo animal ou humano. Depois da incubação existe uma concentração geralmente maior de determinados fatores no sangue incubado. Estes componentes sangüíneos podem então ser separados quando apropriado. O sangue contendo os fatores induzidos também pode ser liberado de constituintes celulares e ser (re)aplicado no organismo animal ou humano como o chamado soro sangüíneo induzido.

O processo do aumento da produção ou liberação de componentes sangüíneos tais como fatores ou citocinas é denominado de "indução". Um processo conhecido para a indução de componentes sangüíneos em sangue total consiste essencialmente na retirada de sangue total de um organismo animal ou humano e depois incubá-lo durante um determinado tempo sob condições de cultivo em uma seringa descartável modificada, onde há esferas de vidro especiais, tratadas com ácido cromossulfúrico (Meijer et al. *Inflamm. res.* 52 (2003): 1-4). Em seguida, os constituintes celulares são removidos, de modo que é obtida uma composição de soro sangüíneo condicionada onde são induzidos alguns fatores ou citocinas. De acordo com isso, um soro é obtido a partir de sangue total venoso humano onde a fração de citocinas antiinflamatórias antagonistas ao receptor de interleucina-1 (IL-1ra),

interleucina-4 (IL-4) e interleucina-10 (IL-10) é aumentada em comparação com sangue total recentemente retirado. A duração de incubação do sangue total, neste caso, é de 24 horas, e a temperatura de incubação é de cerca de 37°C.

5 As composições de soro sangüíneo assim produzidas são usadas para o tratamento de diversas doenças inflamatórias e doenças auto-imunes, por exemplo, artrite reumatóide. Fica evidente que, por exemplo, a artrite reumatóide pode ser aliviada ou curada através da administração local e/ou
10 sistêmica de tais composições de soro sangüíneo condicionadas. Porém, a eficiência da terapia ainda merece aprimoramentos.

 Além disso, há outras doenças, por exemplo, lesões musculares, que, pelo menos no modelo animal, podem ser tratadas através da administração local ou sistêmica de
15 citocinas recombinantes, tais como IL-1ra e semelhantes. As composições de soro sangüíneo que podem ser produzidas de um modo conhecido, neste caso, não apresentam nenhum efeito ou apenas efeitos insuficientes. Além disso, lesões musculares são freqüentes, sobretudo, na medicina esportiva; elas
20 significam uma fração de até 30 % nas doenças ou lesões adquiridas através da atividade esportiva. Mais de 90 % dessas lesões musculares são causadas ou por contusão ou por

solicitação de dilatação extrema do músculo. Regularmente, essas lesões causam fortes dores e, como resultado, incapacidade de continuar com o treinamento ou de exercer a atividade esportiva a curto prazo ou permanentemente. Por esta
5 razão, o estado da técnica merece aprimoramento.

Uma doença séria eqüina é a inflamação crônica ou periódica dos olhos (URE - uveíte recorrente eqüina). De acordo com o estado da técnica em curso, a suposição relativa à essa doença crônica é que a alergia causada pelas chamadas
10 leptospiros e a infecção aguda ou crônica por leptospiros é importante para o surgimento da inflamação crônica dos olhos. Na Alemanha, o grau de contaminação com estes organismos parasitários é de até 80 %. Em uma parte dos animais infectados, são manifestados diversos quadros da doença,
15 incluindo a inflamação crônica dos olhos. Isto mais uma vez parece ser decisivo para o surgimento da doença, se o sistema imunológico do animal tolera ou não as leptospiros como organismos parasitários.

Cavalos podem desenvolver paralisia partindo de uma
20 inflamação maciça ou irritação do tendão. Outra causa da paralisia também podem ser alterações degenerativas dentro do tecido do tendão, as chamadas "lesões centrais" (core

lesions). Estas, da mesma forma, são seguidas de reações inflamatórias maciças. Os sintomas de inflamações e paralisia são geralmente tratados com glicocorticóides (cortisona), macerados de células (ACell®), concentrados de trombócitos (Osteokin®, Magellan®, etc.) ou então preparados celulares a partir da medula óssea ou tecido gorduroso (células-tronco).

O quadro clínico da neurodermatite é causado por uma reação excessiva do sistema imunológico. Porém, uma terapia com pomadas contendo cortisona a qual é aplicada freqüentemente no presente, está associada com alguns efeitos colaterais.

Além disso, freqüentemente ocorrem inflamações ou irritações do sistema nervoso na população, a maioria dos casos de gênese desconhecida. Sintomas freqüentemente associados a este contexto são as dores nas costas. Em virtude de dores como causa de uma inflamação, freqüentemente, apenas podem ser tratadas sintomaticamente pela administração de analgésicos, ou de glicocorticóides (como Triancinolona).

A endometriose é uma doença onde células ou tecido da mucosa uterina invadem a cavidade abdominal, causando, na maioria das vezes, tumores benignos. Este tumor muitas vezes é sensível a hormônios e causa fortes dores, dependendo da

posição dos hormônios. A ressecção cirúrgica ou um tratamento com hormônios podem aliviar os sintomas associados a esta doença. Porém, freqüentemente acontecem recaídas e recidivas. Tumores podem se tornar crônicos de modo que outros órgãos aderem e desenvolvem fortes dores crônicas. Muitas vezes a sintomática somente pode ser suportável com fortes analgésicos. Mais ou menos 10 % de todas as mulheres desenvolvem endometriose entre a puberdade e a menopausa e experimentam sintomas mais ou menos fortes. Em casos extremos, esta doença pode levar à infertilidade.

Portanto, há uma demanda para composições de substâncias ativas alternativas as quais podem ser facilmente produzidas, e processos aprimorados para sua produção, para o tratamento efetivo das doenças acima mencionadas e de outras enfermidades que possam ser tratadas com a ajuda de fatores ou citocinas presentes no sangue. A tarefa técnica da presente invenção consiste, sobretudo, em fornecer um processo aprimorado para a produção de uma composição sangüínea condicionada que contenha determinados fatores ou citocinas induzidos e que possa ser empregada efetivamente para tratamento e prevenção.

A tarefa técnica que é a base da presente invenção é essencialmente solucionada pelo fornecimento de um processo

para a produção de uma composição sangüínea condicionada a partir do sangue, onde o processo pelo menos inclua as seguintes etapas:

Na etapa (a), o sangue, preferencialmente sangue total venoso, é retirado de modo em si conhecido de um organismo humano ou animal, de preferência, fresco, por meio de punção de uma veia. Na etapa (b) que, de preferência, ocorre imediatamente depois, o sangue retirado é incubado em pelo menos um recipiente modificado a fim de induzir fatores ou citocinas na composição sangüínea, isto é, de estimular a produção e a liberação de tais fatores ou citocinas no tecido sangüíneo. De acordo com a presente invenção, a temperatura de incubação do sangue no recipiente modificado é de 10 a 40°C, preferencialmente de 25 a 40°C, de preferência especial, fica em torno de 37°C. Na etapa (c) é obtida no recipiente modificado uma composição sangüínea condicionada que é rica em determinados fatores ou citocinas induzidos.

De acordo com a presente invenção, é usado pelo menos um recipiente modificado para a incubação do sangue, o qual é caracterizado pelo fato de que possui uma superfície interna para cada 1 ml de sangue incubado de pelo menos cerca de 100 mm²/ml ou mais, especialmente 104 mm²/ml ou mais, 123 mm²/ml ou

mais, 131 mm²/ml ou mais, 224 mm²/ml ou mais ou 283 mm²/ml ou mais. Em uma variação preferida, o recipiente possui uma superfície interna de cerca de 200 até cerca de 750 mm²/ml, de preferência particular, de cerca de 250 até cerca de 650
5 mm²/ml.

Preferencialmente, o recipiente possui capacidade de 5 ml ou mais, 10 ml ou mais, 50 ml ou mais, 60 ml ou mais ou 100 ml ou mais. Se for previsto, por exemplo, retirar e incubar uma quantidade de aproximadamente 50 ml de sangue, de acordo com a
10 presente invenção, a superfície interna do recipiente modificado deve ser de no mínimo cerca de 6.600 mm² (66 cm²), de preferência, de cerca de 10.000 mm² até cerca de 37.500 mm² (100 até 375 cm²). Se for previsto, por exemplo, retirar e incubar um volume de mais ou menos 10 ml de sangue, então a
15 superfície interna do recipiente modificado de acordo com a presente invenção deve ser de no mínimo cerca de 2.300 mm² (23 cm²), de preferência, cerca de 2.500 mm² até cerca de 7.500 mm² (25 até 75 cm²).

A "superfície interna" do recipiente é aquela superfície
20 no interior do recipiente que durante a incubação está em contato com a composição sangüínea a ser condicionada, isto significa que é essencialmente umectada por esta.

Portanto, a presente invenção prevê a incubação do sangue que foi retirado de um organismo humano ou animal em um recipiente especial modificado com um determinado índice de superfície da superfície interna de 200 mm²/ml ou mais.

5 Surpreendentemente os inventores constataram que, devido ao procedimento de acordo com a presente invenção, já depois de um tempo comparavelmente curto, é possível obter no recipiente modificado uma composição sangüínea condicionada que contém uma alta fração de determinados fatores induzidos e onde, por

10 exemplo, o fator IL-6 está presente em uma concentração alta. Além disso, o procedimento de acordo com a presente invenção surpreendentemente produz uma composição sangüínea com uma alta atividade profilática e terapêutica. Dessa forma podem ser efetivamente tratadas, por exemplo, doenças inflamatórias

15 de articulações, inflamações de olhos em cavalos, lesões de tendões, lesões dos nervos, endometriose, neurodermatite e lesões musculares, através da administração da composição sangüínea condicionada obtida de acordo com a presente invenção como composição de soro sangüíneo no organismo com a

20 doença ou em ou sobre o órgão com a doença.

Em virtude do procedimento de acordo com a presente invenção, pode ser obtida, por exemplo, uma composição

sangüínea condicionada produzida a partir de sangue total recentemente retirado de doadores humanos, onde está presente a IL-6 com uma fração de mais de 2.000 pg/ml no sangue recém retirado. Em comparação com isso, a fração de IL-6 no sangue total não condicionado é de aproximadamente 0,5 até aproximadamente 15 pg/ml. Portanto, ordinariamente, de acordo com a presente invenção, consegue-se um aumento de aproximadamente 200 vezes até aproximadamente 4.000 vezes do teor de IL-6.

Além do fator IL-6, particularmente notável, outros componentes de eficácia terapêutica e profilática são obtidos em alta percentagem na composição sangüínea condicionada, tais como fatores ou citocinas. Entre eles, ao lado dos fatores conhecidos IL-4, IL-10 e IL-1ra, surpreendentemente também fatores como interleucina-13 (IL-13), interleucina-1 (IL-1), sobretudo IL-1 β , o fator de necrose tumoral (TNF), fator de crescimento tipo insulina (IGF), fator de crescimento de transformação (TGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e fator de crescimento de hepatócitos (HGF). Portanto, na composição sangüínea condicionada produzível de acordo com a presente invenção, existe vantajosamente um "cocktail" de

diversos fatores ou citocinas eficientemente induzidos. Sem estar preso à teoria, justamente o "cocktail" de fatores e citocinas que pode ser obtido de acordo com a presente invenção constitui a composição de substâncias ativas
5 altamente eficaz terapêuticamente e profilaticamente.

Neste contexto, as substâncias ativas acima mencionadas também podem estar presentes dentro da composição sanguínea na forma de vesículas, microvesículas ou exosomas. Vesículas ou microvesículas são constituintes subcelulares que podem ser
10 separados, entre outros, da superfície de membrana de células imunes. Exosomas são componentes subcelulares, ou seja, estruturas em forma de vesículas na faixa da nanometria e que surgem através de invaginações dos chamados corpos multivesiculares e da secreção através das células imunes.

15 Uma "composição sanguínea", no contexto da presente invenção, é uma composição sanguínea, consistindo, sobretudo, de plasma, soro e células sanguíneas que contêm pelo menos um componente selecionado de proteínas como fatores e citocinas. Na presente invenção, uma composição sanguínea também é uma
20 composição de soro sanguíneo. Uma composição de soro sanguíneo distingue-se de uma composição sanguínea, sobretudo, pelo fato de que a composição de soro sanguíneo já não contém (mais)

nenhum constituinte celular. Uma composição de soro sangüíneo condicionada é obtida a partir de uma composição sangüínea obtida de acordo com a presente invenção, por exemplo, através da remoção dos constituintes celulares da composição sangüínea por meio de centrifugação, filtração ou de outras providências apropriadas, de modo que é obtida uma solução livre de células, formada por plasma sangüíneo e por componentes de soro, que contém pelo menos os fatores e citocinas induzidos.

Em uma modalidade preferida, conseqüentemente, os constituintes celulares são completamente ou substancialmente separados da composição sangüínea condicionada resultante em outra etapa, de modo que é obtida uma composição de soro sangüíneo condicionada. O soro sangüíneo condicionado pode ser usado do mesmo modo que a composição sangüínea obtida de acordo com a presente invenção e geralmente oferece as mesmas vantagens técnicas de acordo com a presente invenção. O técnico no assunto usará a composição de soro sangüíneo condicionada ou a composição de sangue total condicionada em dependência da área de aplicação e da funcionalidade. De preferência, ele usará a composição de soro sangüíneo.

De preferência, a incubação do sangue em pelo menos um recipiente modificado é continuada até que a indução dos

fatores ou das citocinas tenha progredido o suficiente. Os fatores ou as citocinas induzidos são produzidos e secretados pelo tecido sangüíneo substancialmente a partir do momento do início da incubação, de modo que uma quantidade eficaz dos
5 fatores ou citocinas induzidos acumule na composição sangüínea condicionada.

Em uma modalidade da presente invenção, a ocorrência de IL-6 na composição sangüínea indica a indução bem sucedida e suficientemente progredida. A fração de IL-6 neste contexto é
10 de pelo menos 30 pg/ml. Preferencialmente, a incubação é realizada no recipiente modificado até que pelo menos 30 pg/ml de IL-6 estejam presentes na composição sangüínea. Em outras variações preferidas a incubação é continuada até que estejam presentes na composição sangüínea no mínimo 200 pg/ml, de
15 preferência, 500 pg/ml, especialmente preferido, 1.000 pg/ml.

Em outra modalidade a incubação é realizada por um período de 36 horas ou menos. Em outra modalidade a incubação é realizada por um período de nove horas ou menos. Em outra
20 variação a incubação é realizada por um período de duas horas ou mais e até 36 ou menos, de preferência, até nove horas ou menos.

Em outra modalidade, a incubação do sangue ocorre sob uma

pressão parcial de oxigênio baixa (pO_2). Em particular, a pressão parcial de oxigênio durante a incubação é inferior a 5 kPa, de preferência, inferior a 3 kPa. Em uma variação preferida, a incubação do sangue ocorre em um recipiente
5 modificado sob exclusão de oxigênio.

Em uma modalidade preferida, o recipiente modificado possui no seu interior estruturas especiais com grande superfície, de modo que a superfície interna que resulta primariamente da geometria (externa) do recipiente é aumentada
10 através das estruturas especiais. O aumento da superfície em virtude das estruturas especiais é de preferencialmente 10 % até aproximadamente 200 %, em uma variação, de 10 % a 100 %. Isso preferencialmente inclui estruturas com uma grande relação de superfície/volume como esferas e fibras, mas também
15 outras partículas tais como farinha e granulado, ou combinações dessas estruturas. De preferência, a superfície dessas estruturas é lisa. Como uma alternativa, em alguns casos é possível empregar estruturas com uma superfície áspera.

20 O técnico escolherá o número e a forma das estruturas internas em dependência da área de aplicação e funcionalidade. É lógico que a forma e o número das estruturas internas a

serem adicionadas são selecionados neste contexto de tal modo que a soma da superfície das estruturas internas adicionadas e da superfície interna do recipiente a ser modificado são de tal modo ajustadas uma à outra que a relação superfície/volume (índice de superfície) prevista de acordo com a presente invenção é obtida.

De preferência, o recipiente modificado possui uma superfície interna aprotogênica. De preferência, o recipiente modificado é feito de material livre de pirogênio.

Se forem usadas estruturas internas livres de partículas, tais como esferas, fibras, farinha, granulado ou misturas destes, então estes contêm ou consistem preferencialmente de materiais selecionados entre metais, óxidos de metais ou materiais sintéticos e misturas destes. Exemplos preferidos para tal são vidro, corundo, quartzo, poliestireno, cloreto de polivinila, polietileno e polipropileno e misturas destes. Especialmente preferido é o vidro de borosilicato. Estes materiais de preferência são livres de pirogênio.

De preferência, o pelo menos um recipiente modificado contém em seu interior esferas de vidro, especialmente preferido, de vidro de borosilicato livre de pirogênio, sendo que as esferas de vidro possuem um diâmetro (médio) de 0,5 a 5

mm, de preferência, de 1,5 mm, 2,5 mm ou de 3,5 mm. De preferência especial, dependendo da capacidade do recipiente, as esferas de vidro são adicionadas ao recipiente modificado em um número de cerca de 10 até 500. Se, por exemplo, um
5 recipiente for previsto para receber cerca de 50 ml de sangue, então devem ser colocadas preferencialmente cerca de 30 até 300 esferas, especialmente cerca de 50 até 250 esferas que possuem um diâmetro de preferencialmente 3,5 mm.

Em uma modalidade particularmente preferida, é usado um
10 recipiente, preferencialmente já conhecido da medicina de transfusão, para a retirada ou para o armazenamento de sangue, tais como seringa, tubinho de sangue ou bolsa para sangue, o qual é modificado pela adição de uma determinada fração de tais estruturas internas, de modo que é obtido um recipiente
15 modificado com uma superfície interna aumentada. De acordo com isso, a presente invenção prevê, para a produção de uma composição sangüínea condicionada, o uso de pelo menos um recipiente modificado com grande superfície interna com um índice de superfície de acordo com a presente invenção o qual
20 contém estruturas internas selecionadas entre esferas, fibras, farinha, granulado, partículas ou combinações destes.

É lógico que o técnico também pode tomar medidas

adicionais ou diferentes a fim de obter um recipiente modificado com uma superfície interna aumentada que possa ser usado de acordo com a presente invenção. Em outra modalidade preferida, é previsto um recipiente cujas paredes internas de
5 recipiente possuem convexidades, cavidades e/ou protuberâncias, de modo que é alcançada a relação de superfície/volume prevista de acordo com a presente invenção (índice de superfície).

Em uma modalidade preferida, o recipiente modificado
10 possui paredes de recipiente elásticas que preferencialmente possibilitam retirar sangue livre de ar do organismo animal ou humano quando o recipiente modificado o qual está essencialmente ainda sem ar somente se expande com a entrada do sangue, de modo que não possa surgir nenhum espaço de ar
15 indesejado no recipiente. É lógico que o número e a superfície das estruturas internas previstas no recipiente modificado para aumentar sua superfície interna não se orientam na capacidade máxima do recipiente elástico, e sim, pelo contrário, no volume da composição sangüínea a ser incubada.

20 De preferência, tal recipiente elástico é escolhido entre bolsas de sangue usadas na medicina de transfusão, as quais preferencialmente são sistemas de bolsas simples, duplas,

triplas ou múltiplas. Ao passo que um sistema de bolsa única se destaca pelo fato de que geralmente possui pelo menos uma abertura para encher e esvaziar, as bolsas duplas, triplas e múltiplas representam disposições de várias bolsas as quais se comunicam entre si e que preferencialmente estão em contato entre si por meio de conexões por tubos. De preferência, tais bolsas são construídas de uma forma simples, a partir de duas folhas elásticas soldadas uma sobre a outra.

Em uma modalidade especialmente preferida, o pelo menos um recipiente usado de acordo com a presente invenção é uma bolsa de sangue ou um sistema de bolsas de sangue que foi modificado através da introdução de um número e de um tipo de partículas selecionados de acordo com a presente invenção, de preferência, esferas de vidro.

Preferencialmente, o recipiente é um sistema de bolsas como é usado como sistema de bolsa de sangue de duas câmaras para centrífugas, para a separação dos constituintes sangüíneos em sangue recém retirado. Se o recipiente for modificado de acordo com a presente invenção, preferencialmente através da introdução de esferas de vidro, o processo de acordo com a presente invenção para a produção de uma composição sangüínea condicionada pode ser então

executado. Em seguida, a partir do sangue condicionado, os componentes sanguíneos são fracionados no sistema de bolsas de sangue, a partir do qual é obtida uma composição de soro sanguíneo livre de componentes sanguíneos "sólidos".

5 Um sistema de bolsa de sangue preferido de duas câmaras compreende pelo menos um recipiente primário e pelo menos um recipiente secundário os quais formam um sistema de recipientes comunicantes. O recipiente primário e o recipiente secundário estão conectados através de pelo menos uma linha de
10 transferência, especialmente uma linha de transferência fechável. No contexto da presente invenção, um "recipiente primário" preferencialmente é um recipiente, ou seja, um container, onde a composição sanguínea deve ser condicionada e subseqüentemente fracionada em seus componentes individuais é
15 introduzida, incubada e eventualmente submetida a um primeiro fracionamento. Especialmente preferido, o recipiente primário, o recipiente secundário e a linha de transferência estão fixados em uma placa de suporte. De preferência especial, a linha de transferência pode ser fechada por meio de pelo menos
20 uma interrupção que pode ser executada como válvula, bica e/ou tampão. Um "recipiente secundário" é um recipiente, ou seja, um container, onde o líquido ou a suspensão que a qual tenha

sido opcionalmente separado completamente ou parcialmente em seus componentes individuais no recipiente primário, é introduzido completamente ou parcialmente e submetido a um segundo fracionamento. Cada um desses recipientes é equipado, em cada caso, com pelo menos uma linha de saída e/ou entrada, particularmente fecháveis, especialmente para a entrada, isto é, a introdução ou reaplicação de componentes sangüíneos e/ou a saída, isto é, a retirada de componentes sangüíneos. Preferencialmente, as estruturas internas adicionais de acordo com a presente invenção, como esferas de vidro, estão previstas no recipiente primário ou introduzidas nele.

Em uma modalidade preferida, a bolsa ou o sistema de bolsa de sangue para a separação dos componentes sangüíneos sólidos da composição de soro sangüíneo condicionada através de centrifugação é inserida em um copo de centrifugação. Este preferencialmente tem uma configuração de tal forma que o recipiente, que é preferencialmente na forma de uma bolsa elástica, é de tal modo esticado na centrifugação que as paredes do recipiente encostam-se parcialmente e/ou completamente à parede interna do copo de centrifugação. De preferência é usado um copo esterilizado. Dessa forma, com vantagem especial, é reduzida a solicitação de dilatação das

paredes do recipiente e das células contidas durante a centrifugação. O uso preferido de um copo de centrífuga permite também o uso de um material de parede mecanicamente mais leve, mais fino e menos estável para a bolsa elástica preferida.

Em uma modalidade preferida do processo, a composição sangüínea incubada é uma composição sangüínea alogênica, preferencialmente uma composição sangüínea que é retirada na forma de sangue total de um doador humano ou animal e que, depois da execução do processo de acordo com a presente invenção, pode ser administrada como composição sangüínea condicionada, preferencialmente como composição de soro sangüínea condicionada, a um doador humano. Em uma variação, a composição sangüínea é autóloga, isto significa, o organismo doador e o organismo de receptor são idênticos. Nesta variação especialmente preferida, todas as vantagens da doação autóloga podem ser aproveitadas. O técnico escolherá o tipo e a identidade do doador em função do uso e da funcionalidade. Neste contexto, em geral podem ser levados em consideração os critérios conhecidos e as vantagens relevantes para a escolha de uma doação autóloga.

Em uma variação alternativa, a composição sangüínea é

xenogênica. Isto significa que ela é retirada de um organismo de espécie diferente. Para este propósito, preferencialmente uma composição sangüínea não condicionada na forma de sangue total é retirada de um organismo doador, por exemplo, de um porco, e depois da execução do processo de acordo com a presente invenção, a composição sangüínea condicionada é administrada ao indivíduo a ser tratado, o qual pertence à outra espécie, por exemplo, cavalo, homem ou atleta.

Outro aspecto da presente invenção é o fornecimento de uma composição sangüínea condicionada que pode ser produzida, ou preferencialmente é produzida, através do processo de acordo com a presente invenção. Esta pode ser usada, de acordo com a presente invenção, para o tratamento, alívio, cura ou prevenção de uma doença do organismo humano ou animal. De acordo com a presente invenção, esta composição sangüínea contém os fatores induzidos na execução do processo de acordo com a presente invenção, no mínimo 30, de preferência, mais do que 200, 1000, 5000 10000 pg/ml, de preferência, de 30 até 20000 pg/ml de interleucina-6. É lógico que a composição sangüínea condicionada que pode ser produzida por meio do processo de acordo com a presente invenção, além de interleucina-6 como um dos fatores induzidos, possui outros

fatores induzidos. Surpreendentemente, foi possível mostrar que justamente a composição dos fatores induzidos obtida de acordo com a presente invenção em um "cocktail", precisamente exhibe as vantagens e efeitos de acordo com a presente
5 invenção.

A preferência vai para uma composição sangüínea condicionada que, ao lado de interleucina-6 (IL-6), possui pelo menos outro componente, selecionado entre: antagonista ao receptor de interleucina-1 (IL-1ra), interleucina-4 (IL-4),
10 interleucina-13 (IL-13), interleucina-1 (IL-1), interleucina-10 (IL-10), fator de necrose tumoral (TNF), fator de crescimento tipo insulina (IGF), fator de crescimento de transformação (TGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e
15 fator de crescimento de hepatócitos (HGF).

Em uma variação, a composição sangüínea condicionada contém o antagonista de receptor de interleucina-1 (IL-1ra) com uma fração de 30 até 50.000 pg/ml. Em outra variação, a composição sangüínea condicionada contém a interleucina-4 (IL-
20 4) com uma fração de 2 até 100 pg/ml. Em outra variação, a composição sangüínea condicionada contém a interleucina-13 (IL-13) com uma fração de 2 até 100 pg/ml. Em outra variação,

a composição sangüínea condicionada contém a interleucina-1 (IL-1) com uma fração de 5 até 1.000 pg/l. Em uma outra variação, a composição sangüínea condicionada contém a interleucina-10 (IL-10) com uma fração de 5 até 1.000 pg/l. Em 5 outra variação, a composição de sangue condicionada contém o fator de necrose tumoral (TNF) com uma fração de 5 até 1.000 pg/ml. Em outra variação, a composição sangüínea condicionada contém o fator de crescimento tipo insulina (IGF) com uma fração de 100 até 15.000 pg/ml. Em outra variação, a 10 composição sangüínea condicionada contém o fator de crescimento de transformação (TGF) com uma fração de 10 até 20.000 pg/ml. Em outra variação, a composição sangüínea condicionada contém o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) com uma fração de 100 até 10.000 pg/ml. Em 15 outra variação, a composição de sangue condicionada contém o fator de crescimento de fibroblastos (FGF) com uma fração de 50 até 10.000 pg/ml. Em outra variação, a composição de sangue condicionada contém o fator de crescimento de hepatócitos (HGF) com uma fração de 50 até 10.000 pg/ml.

20 Surpreendentemente, justamente o *cocktail* de fatores e citocinas induzidos presente na composição sangüínea condicionada que pode ser obtido de acordo com a presente

invenção tem uma ação profilática e terapêutica especialmente efetiva. De acordo com a presente invenção, através da composição sangüínea condicionada ou da composição de soro sangüíneo condicionada obtida dela, é particularmente efetiva
5 para uma série de doenças ou de padecimentos do organismo humano ou animal, que são tratados, curados ou aliviados dessa forma ou com o que pode ser feita uma prevenção destas doenças e padecimentos.

De acordo com a presente invenção, a composição sangüínea
10 condicionada ou a composição de soro sangüíneo condicionada que pode ser obtida de acordo com a presente invenção, é usada em caso de doenças musculares, de doenças do sistema músculo-esquelético, como também de inflamações ou irritações do sistema nervoso, sobretudo doenças dos tendões, tais como
15 lesões de tendões, tendinites, lesões dos ligamentos, degeneração de tendões e degenerações de ligamentos, como também para a cura e o alívio rápidos ou a prevenção de alergias, intolerância a alimentos ou medicamentos, doenças envolvendo o sistema imunológico, sobretudo doenças auto-
20 imunes, especialmente doenças reumatóides, e doenças causadas por neurodermatite, e para o tratamento e a cura de lesões crônicas, especialmente úlceras diabéticas, o tratamento de

endometriose, e o tratamento da inflamação crônica dos olhos e a regeneração ou melhoria da dor da irritação dos tendões no cavalo. Doenças musculares incluem doenças musculares causadas por lesões musculares em cirurgias em músculos, no contexto de rupturas de fibras musculares associadas com degenerações musculares, com defeitos musculares, com atrofia muscular, com rupturas musculares, com distrofias musculares, ou que são geradas por fadiga muscular ou dores musculares.

Portanto, a presente invenção refere-se ao uso da composição sangüínea de acordo com a presente invenção, da composição de soro sangüíneo condicionada obtida dela para o tratamento ou a prevenção de uma doença do organismo humano ou animal. A doença do organismo humano ou animal que é preferencialmente tratada, aliviada ou curada ou prevenida é do grupo das doenças reumatóides, doenças do sistema músculo-esquelético e doenças ligadas ao sistema imunológico e doenças que causam dores agudas ou crônicas.

É lógico que, para o tratamento adequado da respectiva doença, o técnico escolherá o respectivo modo de aplicação funcional para a administração da composição sangüínea condicionada de acordo com a presente invenção. Preferencialmente, a composição sangüínea condicionada ou a

composição de soro sanguíneo condicionada é injetada ou aplicada por infusão no organismo e/ou no respectivo órgão afetado, tal como articulação, músculo, tendões, pele ou nervo, de preferência, através de aplicação intravenosa, 5 intra-arterial, subcutânea, intradermal, subconjuntival, tópica, intratecal, periespinal, dentro de ou sobre nervos centrais, dentro de ou sobre nervos periféricos, intra-articular e/ou intramuscular.

Em outro aspecto da presente invenção, a composição 10 sanguínea condicionada de acordo com a presente invenção é usada para a produção de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença do organismo humano ou animal. Estas doenças são caracterizadas acima.

Além disso, o uso da composição sanguínea de acordo com a 15 presente invenção também é previsto como um cosmético não terapêutico, como o chamado tratamento "antiidade". Ficou evidente que, através da administração sistemática e/ou tópica, as manifestações físicas associadas ao envelhecimento, sobretudo os sintomas acima mencionados, são amenizados ou 20 curados, mas também a aparência externa de pele, cabelo, unhas pode ser melhorada. Em outro aspecto da presente invenção, a composição sanguínea de acordo com a presente invenção é usada

para a produção de cosméticos.

Finalmente, a presente invenção também se refere a um processo para o tratamento ou a prevenção de uma doença, caracterizada acima, do organismo humano ou animal, contendo
5 pelo menos a seguinte etapa: administração da composição sangüínea condicionada de acordo com a presente invenção no organismo humano ou animal, em uma dose terapêuticamente ou profilaticamente eficaz. A dose e o tipo de aplicação serão escolhidos pelo técnico de acordo com a área de aplicação e
10 funcionalidade.

Modalidades exemplares

A presente invenção é explicada detalhadamente com a ajuda dos exemplos seguintes e da figura, sendo que os exemplos não devem ser entendidos como sendo restritivos. O
15 técnico descobrirá dos exemplos o princípio básico da presente invenção e as vantagens técnicas a ele relacionadas. Ele será capaz de aplicar os princípios básicos e as vantagens técnicas para outros setores não mencionados expressamente aqui.

A Figura 1 mostra uma apresentação esquematizada de uma
20 modalidade preferida do dispositivo de acordo com a presente invenção, consistindo de um recipiente (10) configurado como uma bolsa elástica e possuindo um segmento inferior (14)

preferencialmente em forma de semicírculo, e um segmento superior (15) que preferencialmente vai adelgaçando-se, com pelo menos uma linha de entrada e/ou de saída (11) que desemboca no segmento superior (15) em forma de funil do recipiente. Na sua extremidade inferior que desemboca no lúmen do recipiente (10) é previsto, de preferência, uma válvula de lábios (13), isto é, uma válvula oscilante.

Exemplo 1: Kit para a obtenção da composição sangüínea condicionada a partir de sangue total.

10 Prepara-se um kit esterilizável para uso único, contendo o seguinte:

 - Um sistema de bolsas para a incubação do sangue e para a separação dos constituintes sangüíneos sólidos (Tabelas 1 e 2, Figura 1), equipado com esferas de vidro de borosilicato (cerca de 200 unidades), com um diâmetro de 3,5 mm;

15 - uma cânula de gauge 20 para introduzir o anticoagulante na seringa de retirada do sangue;

 - Seringa de 60 ml para a retirada do sangue;

 - Cânula de borboleta para a retirada do sangue;

20 - Seringa de 60 ml para receber a composição de soro sangüíneo condicionada.

 Todos os componentes são descartáveis, embalados,

esterilizados com raios gama, e no conjunto embalado em uma embalagem externa estéril.

As Tabelas 1 e 2 enumeram os materiais dos componentes usados.

5 Tabela 1:

Componente:

Material, fornecedor:

Bolsa (10)

Folha da bolsa: composto PVC 3222
(Solvay Draka)

Estruturas internas

200 esferas de vidro de borosilicato,
3,5 mm de diâmetro (Duran®).

10

Tabela 2: Kit para a produção de uma composição sanguínea condicionada.

<u>Componente</u>	<u>Material, fornecedor</u>	
Dispositivo de acordo com a presente invenção	(veja a Tabela 1)	
Cânula borboleta 1,1 x 19 mm	Tampa de fecho:	PE
	Adaptador LL:	ABS transparente
	Cabeça de conexão de	PVC

<u>Componente</u>	<u>Material,</u> <u>fornecedor</u>	
	asa:	
	Tubo:	PVC 60 Sh A
	Cânula:	ISO 638/13
	Tubo de proteção:	PE
Cânula 1,1 x 40 mm	Cabeça de conexão:	PP
	Tampa de proteção:	PP
	Cânula:	aço inox DIN EN ISO 9626
Seringa de 60 ml	Cilindro:	PP
	Haste do êmbolo:	PP
	Tampão do êmbolo	Borracha natural
Seringa 10 ml (12 cc)	Cilindro:	PP
	Haste do êmbolo:	PP

<u>Componente</u>	<u>Material,</u> <u>fornecedor</u>	
	Tampão do êmbolo:	PP
Linha de perfusor 1,5 mm, 1,0 x 2,7 mm	LL macho:	ABS KR 2802
	Tampa:	PE, opaco
	LL fêmea:	PVC
	Tampa:	ABS, vermelho
	Tubo:	
	Camada interna:	ND, PE
	Camada central:	EVA
	Camada externa:	PVC
Embalagem <i>blister</i> 0,9 x 206 x 500 mm	PET-GAG	
Papel para selar Tyvek	Tyvek 10 MP/1073B	

Exemplo 2: Obtenção de uma composição de soro sanguíneo

condicionada a partir de sangue integral

a) Coleta de sangue

A coleta do sangue é feita com uma seringa de 60 ml Luerlock. A seringa é preenchida lentamente com sangue total até a marcação de 60 ml. É preciso atentar para um enchimento sem bolhas, para que realmente se encontrem na seringa exatamente 60 ml.

b) Enchimento do sistema de bolsas e incubação.

O conteúdo da seringa é preenchido lenta e completamente através da linha de entrada (11) para dentro do recipiente (10) o qual é configurado como bolsa elástica. No recipiente já existem cerca de 200 esferas de vidro de borossilicato (Duran®) com um diâmetro de 3,5 mm.

Depois do enchimento, a seringa é desparafusada e a conexão (12) da bolsa é fechada com uma tampa de fechamento.

O recipiente (10) é armazenado a cerca de 37°C durante 9 a 36 horas, preferencialmente suspenso. Durante este tempo, o sangue retirado é incubado no recipiente com as esferas que aumentam a superfície interna. A superfície interna aumentada é de cerca de 350 mm² por cada 1 ml de sangue incubado.

c) Separação dos constituintes sangüíneos sólidos.

O recipiente (10) é inserido em um copo de centrífuga em

uma suspensão centrífuga estéril. Depois do controle da correta distribuição de peso, a centrifugação é executada a cerca de 2500 r.p.m. durante cerca de três minutos. Depois da centrifugação, quando ocorre uma separação dos componentes celulares dos líquidos, o copo de centrífuga é cuidadosamente retirado junto com o recipiente (10).

Em virtude da centrifugação, células sangüíneas, principalmente eritrócitos (EZ) acumularam-se na parte inferior do recipiente (10). A centrifugação separa o soro do coágulo de sangue. O soro é transferido para a segunda bolsa e então centrifugado pela segunda vez quando apropriado. Através da conexão de retirada da entrada e/ou saída (11) é retirada a composição de soro condicionada. A seringa preenchida é desparafusada em seguida.

15 Exemplo 3: Análise da composição de soro sangüíneo condicionada.

Foram feitos quatro lotes de teste A, B, C, D e E que foram todos usados do mesmo modo para a incubação do sangue total.

20 Em um lote A, uma bolsa de sangue comercialmente disponível (OSTEOKIN, Orthogen, Düsseldorf), descrita essencialmente nos Exemplos 1 e 2, foi preenchida com 210

esferas de vidro de borosilicato (Duran®), com um diâmetro de 3,5 mm. Em virtude da adição das estruturas internas, a superfície interna do recipiente modificado é de cerca de 18.125 mm². Na incubação de 50 ml de sangue, a relação de superfície/volume (índice de superfície) do recipiente modificado é de mais ou menos 360 mm²/ml.

Em outro lote B, foi usado o mesmo sistema de bolsa de sangue como no lote A, onde não foi introduzida nenhuma estrutura interna adicional. O sistema de bolsa de sangue não preenchido possui uma superfície interna de cerca de 10.000 mm². No caso de 50 ml de sangue, isso corresponde a um índice de superfície de cerca de 200 mm²/ml.

Em outro lote C, foi usado o mesmo sistema de bolsa de sangue como no lote A, e preenchido com 780 esferas de vidro com um diâmetro de 3,5 mm. A superfície interna é então no total cerca de 40.000 mm². No caso de uma quantidade de enchimento de 50 ml de sangue resulta um índice de superfície de cerca de 800 mm²/ml.

Em outro lote D, outro sistema de retirada de sangue que possui uma forma essencialmente cilíndrica, foi preenchido com 36 esferas de vidro com um diâmetro de 1,5 mm. A superfície interna então totaliza 4.050 mm². No caso de uma quantidade de

enchimento com 10 ml de sangue resulta num índice de superfície de cerca de 405 mm²/ml.

Em outro lote E, um sistema de retirada de sangue que possui uma forma essencialmente cilíndrica, foi preenchido com 5 62 esferas de vidro com um diâmetro de 3,5 mm. A superfície interna então totaliza cerca de 6200 mm². Com uma quantidade de enchimento de 10 ml de sangue resulta num índice de superfície de cerca de 620 mm²/ml.

Em todos os lotes de teste foi retirado, em cada caso, 10 sangue total venoso fresco, e é, em cada caso, preenchido respectivamente nos recipientes dos lotes A, B e C. Os recipientes foram incubados a uma temperatura de cerca de 37°C durante 24 horas (t = 24 h). Adicionalmente, como controle, cada vez 10 ml de sangue total fresco dos mesmos doadores foi 15 processado imediatamente após a retirada do sangue (t = 0 h).

Depois de ter passado o tempo de incubação, foram quantificados nas composições sanguíneas os componentes de sangue IL-1ra, IL-6, TNFa e IL-1β.

Resultados: A Tabela 3 mostra os resultados.

20 Tabela 3:

Fator/citocina	t=0 h	t = 24 h

[pg/ml]		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.

Ao passo que os lotes A e B mostraram uma indução clara dos fatores analisados na composição de sangue, no lote C ocorreu hemólise durante a incubação. Fica evidente que a intensidade da indução depende do índice de superfície: com um índice de superfície maior (maior superfície interna) é obtida uma fração maior de citocinas induzidas. Ao mesmo tempo existe um limite superior do índice de superfície. Se um valor crítico for excedido, ocorre a hemólise. Uma composição sangüínea hemolisada não pode mais ser usada. No caso de grandes índices de superfície perto do valor crítico, a hemólise pode ser suprimida até certo grau, sendo que o tempo de incubação de 24 horas é abreviado para 6 até 9 horas (dados não mostrados).

Exemplo 4: Perfil de citocina da composição sanguínea condicionada.

Em outro lote, 36 esferas de vidro de borossilicato (Duran®) com um diâmetro de 1,5 mm foram introduzidas em um recipiente de retirada de sangue cilíndrico a fim de aumentar a superfície interna. 50 ml de sangue total recém retirado foram incubados. O índice de superfície era de aproximadamente 405 mm²/ml.

O sangue foi incubado no recipiente de retirada de sangue a uma temperatura de cerca de 37°C durante três horas, nove horas e 24 horas. Em seguida foi determinado o teor das citocinas FGF, IL-4, IL-10, IL-1 β , TNF, IL-6, IL-1ra e TGF β .

Os resultados:

Após apenas três horas de incubação fica evidente um aumento claro do teor de citocinas na composição sanguínea condicionada. Na Tabela 4 são comparados os valores medidos após 24 horas (t = 24 h) com os valores medidos imediatamente após a retirada de sangue (t = 0 h).

Tabela 4

Fator / Citocina [pg/ml]	t = 0 h	t = 24 h
FGF	0,1	2,0

Fator / Citocina [pg/ml]	t = 0 h	t = 24 h
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 neurodermatite

Para o tratamento de neurodermatite, a composição sangüínea condicionada produzida de acordo com a presente invenção foi aplicada em pacientes na forma de injeções, também como injeções intra-articulares. Foram injetados 2 ml da composição sangüínea condicionada durante um período de três semanas em intervalos, em cada caso, de dois a três dias. Uma melhoria dos sintomas da neurodermatite pode ser constatada dentro de três dias. Uma recaída da doença depois de cerca de 2,5 meses também foi tratada com sucesso com três injeções.

Em outros pacientes, onde injeções intra-articulares foram usadas primariamente para o tratamento das suas dores

no joelho (causadas por artrose e problemas no menisco), os sintomas de neurodermatite também melhoraram no decurso de seis injeções. Desde então não houve nenhuma recaída da neurodermatite.

5 Exemplo 6: Tratamento de inflamação ou irritações do sistema nervoso.

Nesta aplicação da composição sangüínea condicionada produzida de acordo com a presente invenção, pacientes com dores nas costas (n = 30) os quais sofrem há pelo menos seis
10 meses de dores nas costas por dores radiculares, foram tratados com injeções locais na raiz do nervo (injeção epidural - peridural segundo Krämer et. al.). As dores melhoraram dentro de poucas semanas e o efeito, em média, ainda era manifestado depois de seis meses. O resultado neste
15 caso foi no mínimo equivalente ou levemente melhorado em comparação com pacientes que foram tratados com a mesma técnica de injeção com 5 mg ou 10 mg de glicocorticóide (Triancinolona) como substância de comparação.

Exemplo 7: Tratamento de endometriose.

20 Pacientes (n = 4) que sofreram de endometriose dolorosa foram tratados com uma injeção intraperitoneal de 4 ml do soro sangüíneo condicionado produzido de acordo com a

presente invenção diretamente para dentro do tecido neoplásico causado pela endometriose e/ou para dentro da cavidade abdominal. Essas aplicações foram inicialmente acompanhadas por fortes dores, mas, dentro de poucas horas, foram seguidas de uma clara redução das dores. Este efeito persistiu e a paciente ficou quase que sem dores no dia seguinte. A terapia foi continuada, em intervalos semanais, por tratamento adicional com injeções subcutâneas de 2 ml, em cada vez, do soro sanguíneo condicionado. Não foram observadas recaídas ou novas ocorrências de dores até a presente data. O efeito inibidor de dores da composição sanguínea condicionada de acordo com a presente invenção surpreendentemente ultrapassa em muito o efeito de analgésicos normais.

15 Exemplo 8: Inflamação crônica de olhos em cavalos.

Para o tratamento da inflamação crônica de olhos em cavalos (uveíte recorrente eqüina - URE), a composição sanguínea condicionada produzida de acordo com a presente invenção foi injetada nos olhos (subconjuntival) ou gotejada nos olhos (tópico) de seis cavalos, dos quais três cavalos, de cada vez, foram tratados em duas clínicas veterinárias diferentes. Dentro do período de exames posteriores de até dez

meses, em nenhum dos casos tratados foi constatada uma recaída.

Exemplo 9: Regeneração e melhoria das dores de irritações dos tendões em cavalos.

5 Em outra aplicação da composição sangüínea condicionada, cavalos com paralisia causada por uma inflamação maciça ou irritação do tendão junto com a formação de hemorragia no tendão, foram tratados com injeções de 3 ml, de cada vez, do soro sangüíneo condicionado de acordo com a presente invenção
10 no tendão. Para este propósito, em uma primeira etapa, a hemorragia foi retirada por meio de punção a fim de reduzir a pressão sobre o tecido e a fim de retirar substâncias pró-inflamatórias. Depois da primeira injeção regrediram claramente, dentro de uma semana, tanto a paralisia como
15 também a quantidade de hemorragia constatável na segunda semana. Depois de quatro semanas, isto é, uma semana depois da injeção da terceira e da quarta dose no tendão, pode ser constatada uma remissão quase completa tanto da paralisia como também da hemorragia.

20 Injeções do mesmo tipo em chamadas lesões centrais (*core lesions*) e/ou lesões superficiais, isto é, alterações degenerativas dentro do tecido do tendão, também produziram

uma remissão clara desses sintomas clínicos. Em alguns casos foi observado um novo preenchimento do defeito com fibras de colágeno.

Exemplo 10: Tratamento de lesões em cavalos.

5 Um cavalo castrado de 14 anos, paralítico em diversas articulações, estava sofrendo há muitas semanas de uma ferida persistente acima do casco dianteiro esquerdo. A composição sangüínea condicionada de acordo com a presente invenção foi gotejada sobre esta ferida (três gotas em uma superfície de
10 cerca 1 x 3 cm). Em seguida, a ferida recebeu uma bandagem. Na avaliação final (depois de três tratamentos em intervalos semanais), após um período de quatro semanas, ficou evidente que a ferida aberta tinha regredido em cerca de um terço.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a produção de uma composição sanguínea condicionada a partir de sangue **caracterizado pelo** fato de compreender as etapas:

5 (a) Retirada de sangue de um organismo humano ou animal;

(b) Incubação do sangue em um recipiente modificado com uma superfície interna a uma temperatura de 10 a 40°C para o condicionamento do sangue, com indução de fatores, e onde o recipiente modificado possui uma área de superfície interna
10 de 200 mm² a 750 mm² para cada 1 ml de sangue incubado; e

(c) Obtenção de uma composição sanguínea condicionada com fatores induzidos no recipiente modificado.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a ocorrência de interleucina-6
15 (IL-6) na composição sanguínea, com uma fração de pelo menos 30 pg por 1 ml, indica a indução bem sucedida.

3. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que a incubação dura um período de 2 a 36 horas.

20 4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que a pressão parcial do oxigênio (pO₂) durante a incubação é

inferior a 5 kPa.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que, em outra etapa, constituintes celulares são removidos da
5 composição sangüínea condicionada, e é obtida uma composição de soro sangüíneo condicionada.

6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que o recipiente modificado possui estruturas internas com grande
10 área de superfície, as quais são selecionadas entre esferas, fibras, farinha, granulado, partículas e combinações destes.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado pelo** fato de que as estruturas internas consistem pelo menos de um material selecionado entre metal,
15 óxido de metal e materiais sintéticos, tais como vidro, corundo, quartzo, poliestireno, cloreto de polivinilo, polietileno, polipropileno ou combinações destes.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que o
20 recipiente modificado possui 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, **caracterizado pelo** fato de que o recipiente modificado possui paredes de recipiente elásticas para a remoção de sangue livre de oxigênio a partir de um organismo animal ou humano.

5 10. Processo, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado pelo** fato de que o recipiente é selecionado entre bolsas de sangue para a medicina de transfusão.

10 11. Processo, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado pelo** fato de que o recipiente é selecionado entre sistemas de bolsas simples, duplas, triplas ou múltiplas.

15 12. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 9 a 11, **caracterizado pelo** fato de que as paredes elásticas do recipiente possuem pouca permeabilidade para oxigênio.

 13. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que a composição sanguínea é alogênica.

20 14. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que a composição sanguínea é autóloga.

 15. Processo, de acordo com qualquer uma das

reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que a composição sanguínea é xenogênica.

16. Composição sanguínea preparável de acordo com o processo de acordo com qualquer uma das reivindicações
5 anteriores **caracterizada pelo** fato de ser para o tratamento ou a prevenção de uma doença do organismo humano ou animal, contendo de 30 a 20.000 pg/ml de interleucina-6 (IL-6).

17. Composição sanguínea, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizada pelo** fato de conter pelo menos outro
10 componente selecionado entre:

- antagonista ao receptor de interleucina-1 (IL-1ra)
- interleucina-4 (IL-4)
- interleucina-13 (IL-13)
- interleucina-1 (IL-1)
- 15 - interleucina-10 (IL-10)
- fator de necrose tumoral (TNF)
- fator de crescimento tipo insulina (IGF)
- fator de crescimento de transformação (TGF)
- fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)
- 20 - fator de crescimento de fibroblastos (FGFG) e
- fator de crescimento de hepatócitos (HGF).

18. Composição sanguínea, de acordo com a reivindicação

16 ou 17, **caracterizada pelo** fato de ainda conter pelo menos um componente selecionado entre vesícula, microvesícula, exosomas, *iRNA* e mistura destes.

5 19. Composição sanguínea, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 18, **caracterizada pelo** fato de que o antagonista ao receptor de interleucina-1 (IL-1ra) está presente em uma fração de 30 a 50.000 pg/ml.

10 20. Composição sanguínea, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 19, **caracterizada pelo** fato de que a interleucina-4 (IL-4) está presente em uma fração de 2 a 100 pg/ml.

15 21. Composição sanguínea, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 20, **caracterizada pelo** fato de que a interleucina-13 (IL-13) está presente em uma fração de 2 a 100 pg/ml.

22. Composição sanguínea, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 21, **caracterizada pelo** fato de que a interleucina-1 (IL-1) está presente em uma fração de 5 a 1.000 pg/ml.

20 23. Composição sanguínea, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 22, **caracterizada pelo** fato de que a interleucina-10 (IL-10) está presente em uma fração de 5 a

1.000 pg/ml.

24. Composição sanguínea, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 23, **caracterizada pelo** fato de que o fator de necrose tumoral (TNF) está presente em uma fração de 5 a 1.000 pg/ml.

25. Composição sanguínea, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 24, **caracterizada pelo** fato de que o fator de crescimento tipo insulina (IGF) está presente em uma fração de 100 a 15.000 pg/ml.

26. Composição sanguínea, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 25, **caracterizada pelo** fato de que o fator de crescimento de transformação (TGF) está presente em uma fração de 10 a 20.000 pg/ml.

27. Composição sanguínea, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 26, **caracterizada pelo** fato de que o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) está presente em uma fração de 100 a 10.000 pg/ml.

28. Composição sanguínea, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 27, **caracterizada pelo** fato de que o fator de crescimento de fibroblastos (FGF) está presente em uma fração de 50 a 10.000 pg/ml.

29. Composição sanguínea, de acordo com qualquer uma das

reivindicações de 16 a 28, **caracterizada pelo** fato de que o fator de crescimento de hepatócitos (FGF) está presente em uma fração de 50 a 10.000 pg/ml.

30. Uso da composição sangüínea de acordo com qualquer
5 uma das reivindicações 16 a 29 **caracterizado pelo** fato de ser para o tratamento ou a prevenção de uma doença do organismo humano ou animal, selecionada entre:

- doenças de músculos,
- doenças do sistema de tendões,
- 10 - alergias,
- intolerância a alimentos,
- intolerância a medicamentos,
- doenças com participação do sistema imunológico,
- psoríase, e
- 15 - feridas crônicas tais como úlceras diabéticas.

31. Uso, de acordo com a reivindicação 30, **caracterizado pelo** fato de que a doença muscular é uma lesão muscular, uma cirurgia muscular, uma ruptura de fibras musculares, uma degeneração muscular, um defeito muscular, uma atrofia
20 muscular, uma fratura muscular, uma distrofia muscular, uma fadiga muscular ou ferida muscular.

32. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 30

ou 31, **caracterizado pelo** fato de que o tratamento da doença muscular compreende regeneração do tecido muscular.

33. Uso da composição sangüínea de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 29 **caracterizado pelo** fato de ser para o tratamento ou a prevenção de uma doença do organismo humano ou animal, selecionada entre:

- neurodermatite,
- inflamações e irritações do sistema nervoso,
- endometriose,
- 10 - inflamação crônica de olhos em cavalos.

34. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 30 a 33, **caracterizado pelo** fato de que a composição sangüínea, eventualmente junto com excipientes farmacêuticos, é injetada no organismo ou no órgão afetado.

15 35. Uso da composição sangüínea de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 29 **caracterizado pelo** fato de ser para a produção de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de uma das doenças caracterizadas nas reivindicações de 30 a 33 do organismo humano ou animal.

20 36. Uso da composição sangüínea de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 29 **caracterizado pelo** fato de ser como produto cosmético.

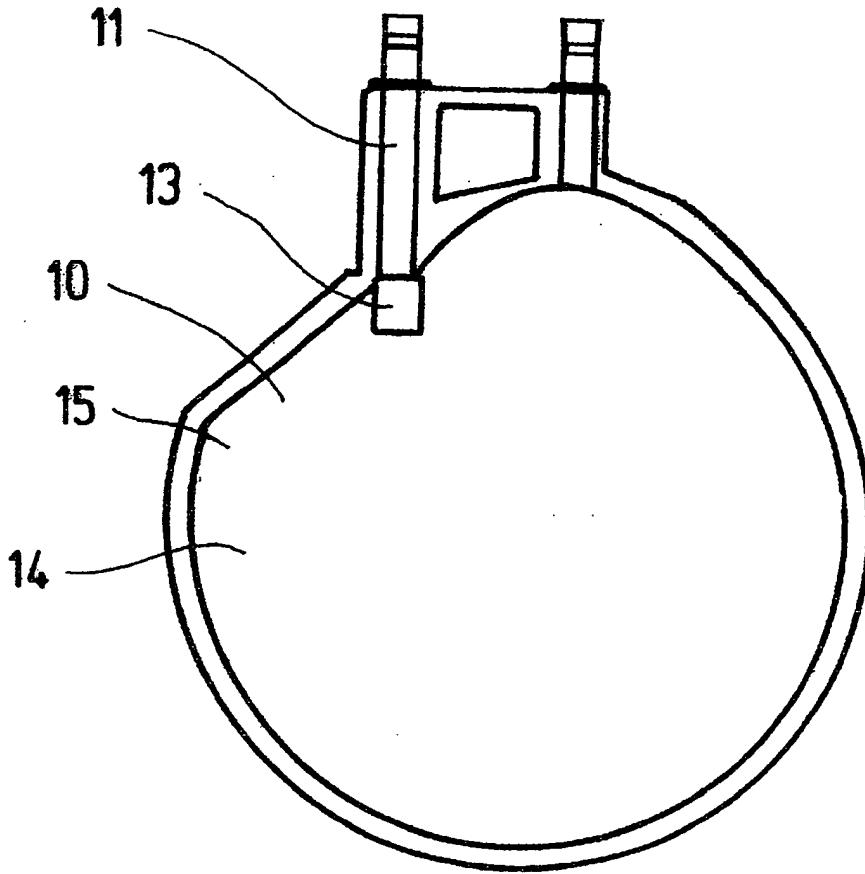


FIGURA 1

Resumo da Patente de Invenção para: "**COMPOSIÇÃO SANGÜÍNEA
CONDICIONADA E PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO**".

A presente invenção refere-se a um processo para a
produção de composições sangüíneas condicionadas que contêm
5 fatores induzidos, e a composições sangüíneas condicionadas
preparáveis através do processo, e seu uso para o tratamento
ou a prevenção de uma doença do organismo humano ou animal.