

(19) ES	(11) NUMERO	285.023	(10) Y
	(21) FECHA DE PRESENTACION	30-11-83	



ESPAÑA

MODELO DE UTILIDAD

~~10 MAYO 1986~~
7 MAYO 1986

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 82-06863-6	(32) FECHA 1-12-82	(33) PAIS Suecia
------------------------------------------------	-----------------------	---------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61M 1/20
--------------------------	-----------------------------------------------

(54) TITULO DE LA INVENCIÓN:
"SONDA DE DIALISIS, PRINCIPALMENTE PREVISTA PARA SU INSERCIÓN EN TEJIDOS BIOLÓGICOS"

(61) SOLICITANTE (ES):
CARL URBAN UNGERSTEDT (2416-4967)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE:
Njölmarstigen 11, S-18146 Lidingö, Suecia

(62) INVENTOR (ES):
El solicitante

(63) TITULAR (ES):

(74) REPRESENTANTE:
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (MOD.- 8.071)

Los tejidos biológicos consisten en células que viven en un ambiente fluido que transporta alimentos nutritivos y productos de descomposición a y desde las células y vasos sanguíneos adyacentes. A través de este espacio fluido extracelular, son transportados todos los bloques de formación necesarios para el metabolismo de la célula individual, pero también todas las sustancias de señal que notifican a la célula las necesidades del cuerpo. Ejemplos de tales sustancias de señal son las hormonas, tales como insulina, estrógeno y otras. Una forma especialmente importante de transporte se produce en el sistema nervioso; los impulsos nerviosos eléctricos liberan sustancias de señal (transmisores) que pasan desde el extremo de una célula nerviosa a las moléculas de recepción, los receptores, de la otra célula nerviosa. El funcionamiento del cerebro es en conjunto un resultado de la liberación de estos transmisores. Por consiguiente, se supone que las enfermedades del cerebro dependen de alteraciones en la liberación de los transmisores y se sabe que los productos farmacéuticos, con los que son tratados los pacientes enfermos del cerebro, afectan a estas sustancias.

Con el fin de comprender el funcionamiento del cuerpo, es particularmente importante poder seguir el "tráfico" de las sustancias entre las células del cuerpo y entre las células y los vasos sanguíneos. Tradicionalmente, esto se ha realizado extrayendo sangre para el análisis de su contenido o mediante perfusión de vasos sanguíneos con un fluido fisiológico, cuyo contenido puede estudiarse entonces. Sin embargo, estos métodos sólo dan una indicación indirecta del ambiente intercelular y resultan también di-

5 fáciles de aplicar a muchos órganos. Esto se aplica espe-
cialmente al cerebro, en donde es imposible introducir un
líquido en los vasos sanguíneos que van a ciertas regio-
nes definidas. Por consiguiente, se han efectuado inten-
tos para desarrollar nuevas técnicas, por ejemplo la lla-
mada técnica de empuje-tracción, en la que se insertan dos
tubos en el cerebro y se hace pasar a presión fluido a
través de uno al tiempo que se saca a través del otro la
misma cantidad (GADDUM J.H. (1961), J. Physiol., 155,
10 1-2). De esta manera, se limpia una pequeña cavidad que
es originada en los extremos de los tubos y se extraen
con el fluido sustancias químicas desde las células adya-
centes, que pueden ser entonces analizadas con respecto a
su contenido. Los problemas planteados al inyectar y ex-
traer fluido de manera reproducible sin que al mismo tiem-
15 po se corra el riesgo de dañar el tejido circundante son
evidentes. En fase de investigación, esta técnica ha sido
también difícil de aplicar a pequeños animales de labora-
torio.

20 Otra manera conocida de llevar a cabo un mues-
treo del contenido del espacio extracelular consiste en
aplicar el principio de diálisis. En diálisis de tejidos,
se inserta en el tejido, una sonda de diálisis que com-
prende una membrana de diálisis y conductos para el flujo
de fluido de perfusión sobre la membrana, y el fluido de
25 perfusión circula luego sobre la membrana y es recogido
después y analizado químicamente. Dicha diálisis de teji-
dos puede llevarse a cabo en esencialmente todos los te-
jidos. La diálisis es ejecutada en una región definida,
30 produce muy poco trauma, es metodológicamente sencilla de

realizar y resulta particularmente adecuada para estudios del funcionamiento del cerebro. Las sondas de diálisis conocidas para este fin comprenden cada una dos conductos que se extienden lado a lado en forma de una cánula de empuje-
 5 -tracción, cuyo extremo distante termina en un pequeño saco de material permeable, cuyo saco es entonces la membrana de diálisis (DELGADO, J.M.R. y otros (1972), Arch. int. de Pharmacod. et de Therapie, 198, 1, 9-21), o los conductos para el fluido de perfusión tienen la forma de dos partes
 10 de conducto colocadas en secuencia que están unidas entre sí por medio de una membrana que tiene también la forma de tubo flexible, y que une de este modo las partes de tubo flexible que forman el conducto y puede ser curvada en forma de herradura (Ungerstedt, U. y otros (1982), Advances
 15 in the Biosciences, 37, 219-231, Oxford y New York: Kohsaka, M. y otros (Ed.)).

Sin embargo, estas dos sondas de diálisis conocidas tienen defectos importantes. Además de ser difícil colocarlas en su sitio, las membranas tienen la desventaja
 20 de estar insuficientemente definidas en cuanto al área superficial de diálisis eficaz y a propiedades. Es también difícil asegurar el flujo correcto del fluido más allá de la membrana. En la membrana en forma de saco, existe el riesgo latente de que una u otra de las aberturas del conducto dentro de la membrana quede bloqueada por el propio
 25 material de la pared flexible de la membrana. Una membrana tubular, que puede ser una fibra hueca, puede ser fácilmente deformada y el conducto de flujo interrumpido tan pronto como se dobla la membrana, y, por consiguiente, deberá colocarse una microsutura en la membrana para mantenerla
 30

abierta. Además, con el fin de poner una sonda con una membrana tubular en su sitio, se requiere dentro de la membrana algún tipo de medio de soporte adicional cuando está siendo colocada en su sitio. Este medio de soporte tiene que ser retirado luego antes de que se use la sonda.

Siempre que pueda producirse una sonda de diálisis adecuada que esté exenta de las desventajas mencionadas en esta memoria encontradas en las sondas conocidas, la técnica de diálisis como tal deberá tener un uso clínico importante, tal como para vigilar el estado del cerebro después de un trauma craneal, por ejemplo, determinando los diversos productos metabólicos o transmisores y midiendo el metabolismo del oxígeno y de la glucosa. Con ayuda de isótopos adecuados, pueden seguirse también diferentes aspectos del funcionamiento del cerebro. Pueden realizarse estudios metabólicos de tumores sobre los cuales basar el diagnóstico. En el tratamiento con citotoxinas, puede utilizarse también la diálisis como un indicador de la cantidad de citotoxina que alcanza el tumor o la cantidad que está sometido un tejido normal. Deberá ser también posible administrar citotoxinas localmente por diálisis inversa, con lo que las citotoxinas abandonan el fluido de diálisis y penetran en el tejido a tratar. En contextos clínicos así como también de investigación, la penetración de un producto farmacéutico en el cerebro u otros tejidos puede ser estudiada con este método de diálisis. Naturalmente, la diálisis puede utilizarse también en órganos diferentes del cerebro, es decir, en estudios de funcionamiento del hígado, en estudios del metabolismo muscular, metabolismo del corazón, por ejemplo durante y después de una interven-

ción quirúrgica, en la punción de tumores para diagnóstico de tratamiento y en una pluralidad de situaciones de cuidado intensivo en que el estado y el metabolismo del fluido pueden ser seguidos subcutáneamente o en los órganos o en cavidades del cuerpo. Una sonda de diálisis adecuada deberá poder también ser insertada en los vasos sanguíneos para vigilancia continua del estado de la sangre sin necesidad de tomar muestras de sangre del paciente. La sonda puede utilizarse también en diversas situaciones in vitro, tal como en el muestreo de productos metabólicos en diversos cultivos de células, depósitos de fermentación, etc. El producto de diálisis puede ser entonces transferido a un laboratorio químico para análisis o en casos adecuados puede ser directamente conectado a un aparato de medición adecuado.

El presente invento se refiere a una sonda de diálisis del tipo conocido descrito en esta memoria y que comprende una membrana de diálisis y conductos para el flujo del fluido de perfusión sobre la membrana.

El objeto del invento es, partiendo de una sonda de este tipo, sugerir una sonda nueva y mejorada que está principalmente prevista para su inserción en tejidos biológicos y que no presenta las desventajas descritas en lo que antecede. Además, la sonda nueva y mejorada, sin estar limitada en su uso únicamente a tejidos biológicos, tiene que hacer posible el uso rutinario de la técnica de diálisis de tejidos en la investigación tanto clínica como preclínica. Las diferentes realizaciones tienen que ser útiles en personas o en animales mayores de laboratorio y en pequeños animales de laboratorio en diversos campos de

la investigación.

Una sonda de diálisis fabricada de acuerdo con el invento, que en las pruebas realizadas en tejidos de pequeños animales de laboratorio demostró satisfacer este objeto, se caracteriza principalmente porque su membrana de diálisis está rodeada por un órgano de montaje que soporta y deja a la membrana parcialmente al descubierto y que es más rígido que la membrana. En virtud del hecho de que el órgano de montaje de la membrana en una sonda de diálisis fabricada de acuerdo con el invento es más rígido que la propia membrana y con ello soporta y protege a la membrana, y además sólo deja al descubierto parte de la membrana de manera que el tamaño y configuración de la porción o porciones de la membrana que toman parte en la diálisis pueden adaptarse al tamaño y configuración del lugar del tejido a estudiar, una sonda de acuerdo con el invento será robusta y bastante fácil de manejar así como también de ser insertada de manera fácil para su uso. Como resultado de la configuración y tamaño bien definidos de la porción de membrana que toma parte en la diálisis, puede utilizarse con un efecto dirigido.

Las sondas fabricadas de acuerdo con el invento pueden tener muchas configuraciones variables, desde configuraciones más o menos esféricas a configuraciones alargadas. En una realización especialmente útil para diálisis de tejido cerebral, y que puede ser variada de muchas maneras y es al mismo tiempo relativamente sencilla y barata de fabricar, la membrana de diálisis y el órgano de montaje son esencialmente tubulares. Esta construcción, que dota a la sonda con una configuración externa alargada,

y adaptable de manera relativamente fácil, permite que la membrana de diálisis esté completamente contenida en la sonda, expuesta por una o más aberturas en la pared del órgano de montaje. Los extremos distantes tanto de la membrana de diálisis como del órgano de montaje están herméticamente cerrados y la obturación de estos extremos puede ser común tanto a la membrana de diálisis como al órgano de montaje.

Para no causar un daño indebido al tejido, el extremo distante de la sonda puede estar adecuadamente redondeado. Sin embargo, en algunos casos, puede ser ventajoso hacer que el extremo distante de la sonda termine en punta para facilitar la colocación en el lugar de uso. Por las mismas razones, dicho extremo puede estar también provisto de un filo, posiblemente puntiagudo. Con dicho filo, una sonda de acuerdo con el invento puede ser insertada en un vaso sanguíneo o en el tejido de la misma manera que una cánula.

En una realización especialmente ventajosa de una sonda de diálisis de acuerdo con el invento, los conductos para el flujo del fluido de perfusión sobre la membrana son accesibles desde el exterior en el extremo próximo de la sonda. Pueden estar dispuestos para sobresalir desde dicho extremo y están posiblemente rodeados por una envolvente protectora adicional. Se obtienen ventajas importantes si los conductos accesibles en dicho extremo de sonda tienen medios para conexión al aparato requerido para el tratamiento de diálisis que pueden ser de cualquier tipo diferente y que no queden abarcados por el presente invento. La conexión entre este aparato y una sonda

5

10

15

20

25

30

08015

de acuerdo con el invento consiste preferiblemente en tubos flexibles con uno o más conductos de dimensiones adecuadas. Los medios de conexión en el extremo próximo de la sonda pueden extenderse desde la sonda axialmente a la misma o al menos uno de los medios de conexión puede extenderse más o menos radialmente desde la sonda.

Con el fin de asegurar la mejor circulación posible del fluido de perfusión sobre la porción de la membrana que participa en la diálisis en una sonda hecha de acuerdo con el invento, uno de los canales de fluido tiene su abertura dentro de la sonda situada en la proximidad del extremo distante de la porción de la membrana dejada al descubierto por el órgano de montaje, mientras que un segundo conducto tiene su abertura dentro de la sonda situada en la proximidad del extremo próximo de esta porción de membrana.

Se describirá el invento en lo que sigue con mayor detalle haciendo referencia a dos realizaciones mostradas en el dibujo que se acompaña para sondas de diálisis hechas de acuerdo con el invento. La figura 1 muestra una sección axial a través de una sonda principalmente prevista para su uso en personas. Las figuras 2 y 3 muestran secciones transversales a través de la misma a lo largo de las líneas II-II y III-III, respectivamente, de la figura 1.

Por razones de claridad, todas las figuras están trazadas a escala ampliada. Una sonda de diálisis hecha de acuerdo con el invento puede tener dimensiones muy pequeñas, por ejemplo, de solamente fracciones de milímetro, en el caso de diálisis de tejido cerebral.

Como puede desprenderse de lo que precede, y como muestran los dibujos, una sonda de diálisis hecha de acuerdo con el invento comprende una membrana de diálisis con conductos asociados para conseguir un flujo de fluido de perfusión sobre la membrana. Esta puede, en principio, estar hecha de cualquier manera adecuada y el número y la configuración de los conductos también pueden variar. El único factor crucial es que el flujo de fluido de perfusión requerido tiene que mantenerse sobre la porción o porciones de la membrana que participan en la diálisis.....

En la realización mostrada en esta memoria para una sonda de acuerdo con el invento, la membrana de diálisis 1 es esencialmente tubular, lo que ha demostrado ser ventajoso tanto en lo que respecta a funcionamiento como a fabricación. De acuerdo con el invento, la membrana está rodeada por un órgano de montaje 2 que soporta y deja parcialmente al descubierto la membrana y que es más rígido que la membrana 1. Además de proporcionar soporte a la membrana 1, el órgano de montaje protege de este modo también a la membrana, con lo que una sonda de acuerdo con el invento puede ser manejada, lo que representa una ventaja tanto en la fabricación como también en el almacenamiento y uso de la sonda. En la realización mostrada, el órgano de montaje 2 es esencialmente tubular y consiste en un manguito de metal de pared delgada de una configuración de un diámetro interno tales que la membrana de diálisis tubular 1 puede ser insertada en el mismo. Con el fin de tener las propiedades de diálisis requeridas, la propia membrana 1 consiste en un material de tubo flexible permeable adecuado de pared delgada. La construcción aprovecha las membra-

5

10

15

20

25

30

nas de "fibra hueca" fácilmente disponibles que pueden obtenerse en diversos tamaños y con diversas propiedades dialíticas para adaptarse a la aplicación particular de la diálisis de tejidos. Las membranas pueden insertarse entonces fácilmente en el tubo de soporte externo.

En la realización de sonda mostrada, que está principalmente prevista para su uso en personas, la membrana de diálisis 1 está insertada en su totalidad en el órgano de montaje 2 consistente en un manguito de metal, cuya pared tiene una abertura 3, en la que queda al descubierto una porción de la superficie de la membrana. El tamaño y la configuración de la abertura 3 pueden ser variados dependiendo del tamaño y configuración deseados de la superficie dializante de la membrana. La membrana 1 está insertada en el órgano de montaje de manera que queda lo más cerca posible de la pared del órgano de montaje. Los extremos distantes tanto de la membrana de diálisis como del órgano de montaje están unidos herméticamente mediante resina epoxídica 4, por ejemplo, de tal manera que la membrana tubular está cerrada también herméticamente contra el órgano de montaje. El cierre hermético del extremo distante de la sonda está adaptado de manera adecuada a la configuración del órgano de montaje y puede ser variado en configuración desde bruscamente cortado (romo) a afilado como una cánula de inyección. En la sonda mostrada en la figura 1, la junta obturadora es de configuración redondeada para evitar daños indebidos al tejido.

En la mayoría de las posibles realizaciones de una sonda de difusión de acuerdo con el invento, los conductos para el flujo de fluido de perfusión sobre la mem-

brana 1 deberán ser accesibles desde el exterior en el extremo próximo de la sonda. En la realización mostrada en esta memoria, hay medios para conectar los conductos de fluido de perfusión al resto del aparato de diálisis en el extremo próximo. Estos medios consisten en piezas de conexión tubulares sobresalientes 7, 8. Estas piezas que son continuación directa de los conductos que se extienden dentro de la membrana, salen de la sonda axialmente a la misma.

Como puede desprenderse de lo que antecede, las piezas de conexión 7-10 que sobresalen desde una sonda de acuerdo con el invento han de considerarse como partes sobresalientes de los conductos requeridas para conseguir el flujo de fluido de perfusión más allá de la superficie dializante de la membrana 1. En la realización mostrada en la figura 1, hay dos conductos 11, 12 para el flujo del fluido de perfusión. Ambos tienen la forma de tubos de metal de pared delgada, que sobresalen a través de una junta obturadora 13 hecha de resina epoxídica, por ejemplo, que cierra herméticamente los extremos próximos tanto de la membrana 1 como del órgano de montaje 2. Son los extremos sobresalientes de estos dos tubos de metal los que forman las piezas de conexión 7, 8, sobre las cuales está enchufado un catéter 14 de dos conductos para conectar la sonda al resto del aparato de diálisis. Los dos tubos o conductos de metal 11, 12 tienen un diámetro tal que ajustan dentro de la sonda, teniendo un conducto 11 su abertura situada en la proximidad del extremo distante de la porción de la membrana 1 dejada al descubierto por el órgano de montaje, mientras que el otro conducto 12 tiene su abertura

dentro de la sonda situada en la proximidad del extremo próximo de dicha porción de membrana. El conducto más largo de los dos conductos 11, 12 está previsto para introducción del fluido de perfusión, mientras que el conducto más corto está previsto para sacar el fluido.

5

Una sonda del tipo mostrado puede ser insertada en un tejido biológico a través de un tubo de inserción del tipo de cánula de vena, en el que la cánula interna es retirada y es sustituida con la sonda, que es entonces adecuadamente conectada a un tubo flexible 14 para adaptarse a los movimientos del tejido en cuestión.

10

El invento no queda limitado a la realización descrita en esta memoria y mostrada en los dibujos, sino que puede ser modificado de muchas maneras dentro del alcance de las reivindicaciones de la patente.

15



20

25

30

REIVINDICACIONES

5 Los puntos que como característica de novedad se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Modelo de Utilidad en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

.10 1ª.- Sonda de diálisis, principalmente prevista para su inserción en tejidos biológicos, por ejemplo tejido cerebral, y que comprende una membrana de diálisis y conductos para flujo de fluido de perfusión sobre la membrana, caracterizada porque la membrana de diálisis está rodeada por un órgano de montaje que soporta y deja parcialmente al descubierto la membrana, y que es más rígido
.15 que la membrana.

2ª.- Sonda de diálisis según la reivindicación 1ª, caracterizada porque tanto la membrana de diálisis como el órgano de montaje son esencialmente tubulares con la membrana al menos parcialmente insertada en el órgano de
20 montaje.

3ª.- Sonda de diálisis según la reivindicación 2ª, caracterizada porque la membrana de diálisis está insertada en su totalidad en el órgano de montaje, cuya pared tiene una abertura en la que queda al descubierto una
25 parte de la superficie de la membrana.

4ª.- Sonda de diálisis según la reivindicación 3ª, caracterizada porque los extremos distantes tanto de la membrana de diálisis como del órgano de montaje están herméticamente cerrados.

30 5ª.- Sonda de diálisis según la reivindicación

4ª, caracterizada porque los extremos distantes tanto de la membrana de diálisis como del órgano de montaje están herméticamente cerrados por una junta obturadora común.

5 6ª.- Sonda de diálisis según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque su extremo distante es redondeado.

7ª.- Sonda de diálisis según una o más de las reivindicaciones 1ª-5ª, caracterizada porque su extremo distante es puntiagudo.

10 8ª.- Sonda de diálisis según una o más de las reivindicaciones 1ª-5ª, caracterizada porque su extremo distante está provisto de un filo posiblemente puntiagudo.

15 9ª.- Sonda de diálisis según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque los conductos para el flujo del fluido de perfusión sobre la membrana son accesibles desde el exterior en el extremo próximo de la sonda.

20 10ª.- Sonda de diálisis según la reivindicación 9ª, caracterizada porque los conductos sobresalen desde el extremo próximo de la sonda.

11ª.- Sonda de diálisis según la reivindicación 9ª, caracterizada porque el extremo próximo de la sonda tiene medios para conectar los conductos al resto del aparato de diálisis.

25 12ª.- Sonda de diálisis según la reivindicación 11ª, caracterizada porque los medios de conexión sobresalen desde la sonda axialmente a la misma.

30 13ª.- Sonda de diálisis según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque un conducto para flujo del fluido de perfusión sobre la membrana

tiene una abertura dentro de la sonda dispuesta en la proximidad del extremo distante de la porción de la membrana que está dejada al descubierto por el órgano de montaje, mientras que otro conducto tiene su abertura dentro de la sonda dispuesta cerca del extremo próximo de dicha porción de membrana.

5

14ª.- "SONDA DE DIALISIS, PRINCIPALMENTE PREVISTA PARA SU INSERCIÓN EN TEJIDOS BIOLÓGICOS".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

.10

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

. 15

Madrid,

15 ENE. 1986

P. A. Alfonso Díez de Rivera
Por Poder.

20

. 25

30

TNC

08016

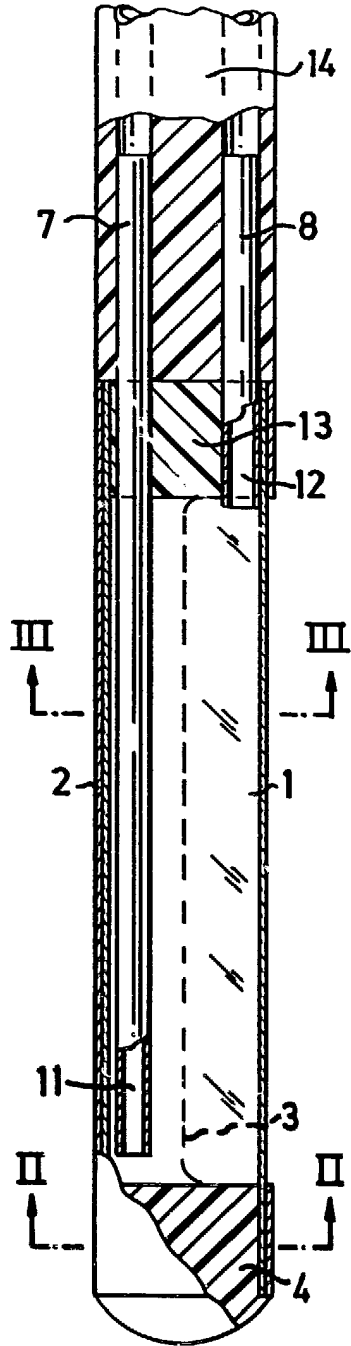


FIG. 1

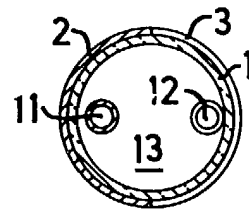


FIG. 3

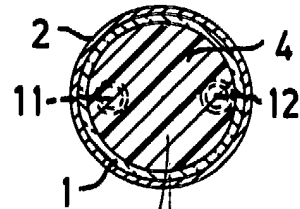
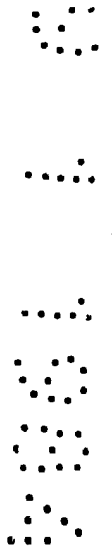


FIG. 2



Oscar de Alzaburu
Per Poder