

7573



SECCION TECNICA
DECLARACION L. C.
Clase 607 AG1
SUBCLASE g K

383776

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: 1) VIKTOR HOLGEN HYDEN
2) FRITZ VICTOR HASSELBLAD

RESIDENCIA: GÖTEBORG, SUECIA, Prästgårdsgatan 2, 412 71

..... y P.O. Box 220 401 23, respectivamente

ENUNCIADO: UN APARATO PARA SEPARAR SELECTIVAMENTE POR
DEGRADACION ENZIMATICA LOS AMINOACIDOS Y -
LAS PROTEINAS DEFINIDAS DE LA SANGRE CON
FINES TERAPEUTICOS.

Prioridad: Patente n.º del

ML.

383776



SEP. 1970

1 El presente invento se refiere a un aparato para la
separación selectiva por degradación enzimática de aminoáci
dos y proteínas definidas en la sangre, durante un periodo
de tiempo suficiente para conseguir un efecto terapéutico.
5 Esta terapia es conveniente en el tratamiento de tumores,
cuyo crecimiento requiere una concentración normal en la
sangre de un aminoácido o varios aminoácidos específicos,
como en las enfermedades metabólicas condicionadas genética-
mente, tales como fenilcetonuria. La transaminación de la
10 alanina y del ácido glutamínico o desaminación oxidativa
por aminoácido oxidasas son ejemplos de separación selecti-
va en el sentido dado aquí; mientras que un ejemplo de pro-
teínas importantes son las proteínas ácidas solubles, rí-
cas en ácido glutamínico y con un peso molecular comprendi-
do entre 4000 y 30000.

15 Hasta ahora ha sido imposible en la práctica separar
selectivamente los aminoácidos y las proteínas definidas, pa-
ra fines terapéuticos, de la sangre humana y de la sangre de
los animales.

20 Es sabido que los enzimas necesarios para el proceso
de separación selectiva, siendo estos enzimas caros y difí-
ciles de preparar, tienen una vida activa muy limitada cuan-
do se encuentran presentes en estado libre en solución, pero
se estabilizan y conservan su actividad durante periodos
25 considerablemente mayores si se fijan a la superficie de una
sustancia portadora apropiada. Existen dos tipos conocidos
de estas sustancias; a saber, el colágeno, que cuando se
prepara con formaldehído y fenol, por ejemplo, es suficien-
temente resistente y adecuado para el fin en cuestión, y los
30 polímeros y copolímeros como poliacrilonitrilo.

383776



1970

1 El enzima en cuestión es copulado de forma conocida a estas dos sustancias. Análogamente, la heparina es copulada a la sustancia portadora mediante enlaces iónicos, convirtiendo la sustancia en no trombógena.

5 De acuerdo con el invento, se toma la sangre de una arteria y se hace pasar a través de un aparato adecuado que contiene una sustancia de la categoría antes mencionada que presenta una superficie activa suficientemente amplia y después es conducida de nuevo a una vena. Cuando la sangre pasa sobre la superficie activa, el aminoácido o aminoácidos correspondientes o la proteína o proteínas correspondientes es o son selectivamente separados, según que enzima o enzimas sean utilizados sobre la superficie activa. De esta forma es posible, durante el tiempo de que se dispone, reducir
10 la concentración de estas sustancias en la sangre bastante considerablemente, obteniendo con ello el deseado efecto terapéutico.

15 La resistencia a fluir en el aparato no es mayor de la que puede ser superada por el efecto de bombeo del corazón de un paciente de buena o relativamente buena salud. En aquellos casos en los que el corazón no sea capaz por sí solo de superar la resistencia a fluir a través del aparato, se conecta en serie con dicho aparato una bomba convencional de sangre. Alternativamente, puede hacerse que la superficie activa forme parte integrante de una bomba de sangre
20 de diseño especial, con lo que puede omitirse el mencionado aparato. En este último caso, la sustancia médicamente activa es fijada adecuadamente al diafragma de la bomba.

25 Independientemente del diseño, el aparato está provisto de un manómetro para controlar la presión sanguínea y un
30



383776

1 medio regulador de la temperatura, controlado termostática-
mente, para mantener la temperatura de la sangre que fluye
a través del mismo esencialmente a la temperatura corporal.

5 Es conveniente que la cantidad de sangre presente en
el aparato se mantenga en el nivel más bajo posible sin que
la resistencia a fluir de la sangre por el aparato alcance
un nivel indeseable. La superficie a la cual se aplica la
sustancia activa puede adoptar diversas formas. Por ejem-
plo, la superficie puede ser de forma cilíndrica o laminar
10 y el material puede ser un tejido o de estructura granulada
o fibrosa o puede estar constituido por un material celular
de estructura sustancialmente abierta.

15 Si la superficie activa se selecciona en forma de un tu-
bo con un ancho diámetro o una pluralidad de tubos más es-
trechos conectados en paralelo y atravesados por la sangre,
cada uno de los tubos debe estar provisto externamente de
una carcasa exterior en forma de un tubo plástico o metáli-
co o de un cilindro hueco fabricado con algún material apro-
piado para impedir la diálisis entre la sangre y el líquido
20 contenido en el medio regulador de la temperatura y para
servir como medida de seguridad en el caso de que se produz-
ca una fractura en el tubo colocado en su interior. En cuan-
to al resto de las formas antes mencionadas en que puede
aplicarse la superficie activa, esta superficie, y por lo
25 tanto la sustancia activa, se coloca en la corriente de san-
gre, evitando así la medida de seguridad antes mencionada.

30 Si la sustancia activa se utiliza en forma laminar, es conve-
niente disponer una pluralidad de diafragmas o membranas pa-
rales en forma de láminas planas, tubos concéntricos, ci-
lindros arrollados helicoidalmente, superficies plegadas y



383776

1 onduladas o combinaciones de estas realizaciones, para ob-
tener una gran superficie activa dentro de un pequeño volu-
men. La anchura del hueco entre las superficies activas está
adaptada de forma que la resistencia al paso de la sangre
5 a través del aparato es relativamente pequeña. Las membranas
están fijadas en su posición correcta mediante unos basti-
dores, soportes, piezas separadoras o similares. Cuando las
superficies activas son de material fibroso o celular, se
manufacturan unos cuerpos adecuados con el citado material
10 y se adaptan para ajustarlos al espacio dentro del aparato
en el que ha de tener lugar el proceso de separación selecti-
va, v.g. cilindros o paralelepípedos. Debe entenderse que
por membrana se entiende cualquier estructura de pared del-
gada, independientemente de su forma.

15 El aparato se utiliza de la siguiente manera. La sus-
tancia activa preparada con el enzima o enzimas capaces de
separar el aminoácido o proteína que, de acuerdo con el
diagnóstico, debe ser separado de la sangre, se introduce
en el aparato en la forma seleccionada, por ejemplo en for-
20 ma de una membrana, tubos o lingotes, adaptados para ser
acomodados en el aparato. Entonces se pone en marcha el me-
dio regulador de la temperatura y, después de alcanzar la
temperatura deseada, los tubos de entrada y salida del apa-
rato se conectan en forma conocida a la arteria y a una ve-
25 na respectivamente, en el brazo de un paciente.

30 Antes de conectar el tubo a la vena, se comprueba el
manómetro para asegurarse de que la presión sanguínea del
paciente será suficiente para permitir el paso de una can-
tidad suficiente de sangre a través del aparato. Si el apa-
rato está provisto de una bomba de sangre y la presión san-

- 6 -
383776



1 guinea no es suficiente para superar la resistencia del
aparato, debe ponerse en marcha la bomba de sangre. Si el
aparato no está provisto de una bomba de sangre y prevalecen
5 las condiciones citadas, entonces debe cambiarse el aparato
por alguno provisto de una bomba de sangre. Durante el
proceso de tratamiento, especialmente cuando se prolonga
durante largos periodos, puede ser necesario interrumpir
el proceso para sustituir la superficie activa por otra lim-
10 pia, por ejemplo cuando el enzima o enzimas originales han
sido consumidos total o parcialmente. Después de completado
el tratamiento, se retiran las conexiones a los vasos san-
guíneos y se venda al paciente.

15 Otros objetos y ventajas del presente invento resul-
tarán evidentes en la siguiente descripción, realizada refi-
riéndose al dibujo que acompaña a esta memoria.

El dibujo ilustra diversas realizaciones del invento y

La Figura 1 muestra la realización fundamental del
aparato de acuerdo con el invento.

20 La Figura 2 muestra una sección de un tubo provisto
de una carcasa protectora y destinado al uso en el proceso
de separación selectiva.

La Figura 3 es una vista plana de una realización de
la superficie activa en forma de lámina plana.

25 Las Figuras 4-8 muestran ejemplos de otras formas de
plegado o arrollado del material laminado activo.

La Figura 9 muestra un lingote de material fibroso.

La Figura 10 muestra un lingote de material celular.

30 La Figura 11 muestra una sección a través de una mem-
brana recubierta de material activo, que coopera con una
bomba de sangre.



1970

383776

1 En la realización de la Figura 1, la sangre es drena-
da de una arteria 1 a través de un tubo abastecedor 2 hasta
la entrada 3 de una bomba de sangre 4 de diseño convencional
provista de un conducto en derivación provisto de las vál-
5 vulas 6, 7 y 8. Si el corazón del paciente es incapaz de
bombear una cantidad de sangre suficiente a través del apa-
rato, se pone en funcionamiento la bomba de sangre, mante-
niéndose cerrada la válvula 7 y abiertas las válvulas 6 y 8.
Si el corazón del paciente es suficientemente fuerte para
10 mover la sangre a través del aparato, se evita la bomba de
sangre 4 abriendo la válvula 7 y cerrando las válvulas 6 y 8.

A través del tubo 9, la sangre pasa desde la zona de
presión de la bomba de sangre a la entrada 11 del dispositi-
vo de separación selectiva 10. Si previamente se sabe que la
15 capacidad de bombeo del corazón es suficiente, puede omitir-
se completamente la bomba de sangre 4, conectando el tubo 2
directamente a la entrada 11. Esta alternativa no ha sido
presentada en la figura.

El aparato 10 para separar selectivamente los amino-
20 ácidos y las proteínas comprende un depósito exterior 12 con
paredes aisladas térmicamente, que contiene un medio regula-
dor (no mostrado) que está controlado por un termostato 13
y adaptado para mantener la sangre que atraviesa el sistema
cerrado a una temperatura constante, estando situado el sis-
25 tema en el depósito externo 12. El sistema cerrado en la rea-
lización de la Figura 1 adopta la forma de una espiral 14
simple y abierta que está conectada a la entrada 11 y a la
salida 15 del aparato. En la Figura 2 puede observarse un
corte de la espiral 14, que comprende una carcasa protectora
30 exterior 16, de un material plástico, vidrio o metal, y un

383776



1 tubo interno 17 de colágeno o de un material polimérico o
copolimérico, sobre el que ha sido fijado un enzima y hepa-
rina. En el caso en que la carcasa protectora exterior 16
no sea suficientemente resistente, la espiral 14 se apoya
5 en un soporte adecuado, no mostrado. Cuando se considere
adecuado, la espiral 14 puede ser sustituida por dos o más
circuitos tubulares, conectados en paralelo, de forma arbi-
traria, con la sección transversal mostrada en la Figura 2
y conectados a una caja distribuidora y a una caja colecto-
10 ra. (Esta alternativa no ha sido mostrada en la figura). Co-
locado sobre la salida 15 del aparato 10 se encuentra un ma-
nómetro 18, graduado adecuadamente en milímetros de mercurio
y adaptado para determinar la presión de la sangre. La san-
gre tratada es devuelta desde la salida 15 a una vena 20, a
15 través de un tubo de retorno 19.

Si se desea utilizar colágeno, material polimérico o
material copolimérico, preparado en la forma citada, en for-
ma de una membrana, la espiral 14 de la Figura 1 se cambia
por una cámara cerrada 21, por ejemplo en forma de paralele-
20 pípedo o cilindro, y provisto de una entrada 22 y una sali-
da 23, como muestra la Figura 3. La membrana se encuentra
situada en el interior de la cámara 21 en forma de una o más
láminas planas 24 o láminas plegadas 25, como muestra la Fi-
gura 4. Si la cámara cerrada 21 es de sección circular, co-
25 mo indica la Figura 5, la membrana 26 puede disponerse en
forma de varios tubos concéntricos, fijados con la separa-
ción apropiada, por ejemplo mediante los sujetadores 27.
Las Figuras 6, 7 y 8 son ejemplos de otras realizaciones al-
ternativas de la membrana, respectivamente en forma de rollos
30 en espiral 28, espirales plegadas 29 con una espiral de sopor

POOR
QUALITY

3776

- 9 -

383776



1 te plana 30 de la membrana activa o de un material de sopor
te y una membrana plegada en forma de estrella 31.

5 Como ilustra la Figura 9, pueden manufacturarse unos
cuerpos en forma de filtro permeables 33, de colágeno, ma-
5 terial polimérico o material copolimérico, en forma de ma-
terial fibroso 32 para adaptarse a la cámara cerrada 21 de
las Figuras 3 y 5.

10 Como muestra la Figura 10, pueden manufacturarse unos
lingotes de colágeno, material polimérico o material copoli-
10 mérico con una estructura celular 34 sustancialmente abier-
ta, adaptados para ser acomodados en la cámara cerrada 21
de las Figuras 3 y 5.

15 Un método alternativo de separar selectivamente los
aminoácidos y las proteínas definidas de la sangre es re-
cubrir, completa o parcialmente, la superficie interna de
15 una bomba de sangre con colágeno, material polimérico o ma-
terial copolimérico preparado en la forma antes mencionada,
por ejemplo como muestra la Figura 11, en la que una capa
activa 37 del material mencionado está fijada al diafragma
20 de la bomba 36.

25 Sin embargo, debe entenderse que el aparato para se-
parar selectivamente los aminoácidos y las proteínas defini-
das de la sangre no está limitado al mostrado en las Figu-
ras y descrito en la memoria, sino que puede ser modificado
dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

30



383776

REIVINDICACIONES

1

1. Un aparato para separar selectivamente por degradación enzimática los aminoácidos y las proteínas definidas de la sangre con fines terapéuticos, caracterizado porque dicho aparato está provisto de un sistema cerrado en el cual se dispone una sustancia portadora que soporta el enzima necesario y también heparina para formar una superficie activa y que es expuesta a la sangre.

5

10

2. El aparato de la Reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia portadora es colágeno, preparado con formaldehido y fenol, para hacerlo más duradero y adecuado para el fin pretendido.

15

3. El aparato de la Reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia portadora es un material polimérico.

20

4. El aparato de la Reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia portadora es un material copolimérico.

5. El aparato de la Reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia portadora se encuentra en forma de tubo y está provista de una vaina externa adaptada para evitar la diálisis y para servir como salvaguarda en el caso de ruptura del tubo interno.

25

6. En aparato de la Reivindicación 1, caracterizado porque la superficie activa es un miembro simple constituido por la sustancia portadora.

30

7. El aparato de la Reivindicación 1, caracterizado porque la superficie activa está formada por una pluralidad de miembros constituidos por la sustancia portadora y fijados a cierta distancia mediante unos elementos separadores.

8. El aparato de la Reivindicación 6, caracterizado porque la superficie activa es plana.

383776



18 SEP 1970

1

9. El aparato de la Reivindicación 6, caracterizado porque la superficie activa presenta una superficie plegada y ondulada.

5

10. El aparato de la Reivindicación 6, caracterizado porque la superficie activa es de forma tubular.

11. El aparato de la Reivindicación 6, caracterizado porque la superficie activa es de forma helicoidal.

10

12. El aparato de las Reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la sustancia portadora es un material fibroso y el elemento de superficie activa está adaptado a la porción del aparato en la que ha de tener lugar el proceso de separación selectiva.

15

13. El aparato de las Reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la sustancia portadora presenta una estructura celular sustancialmente abierta y el elemento de superficie activa está adaptado a la porción del aparato en la que ha de tener lugar el proceso de separación selectiva.

20

14. El aparato de las Reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por estar adaptado para funcionar exclusivamente mediante el efecto de bombeo producido por el corazón de un paciente.

25

15. El aparato de las Reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por una bomba convencional de sangre conectada al aparato.

16. El aparato de las Reivindicaciones 1 a 6 y 15, caracterizado porque la sustancia portadora que forma la superficie activa está integrada a la bomba.

30

17. El aparato de la Reivindicación 16, caracterizado porque el diafragma de la bomba está recubierto con la sustancia activa.

383776



SEP. 1970

1

18. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN - APARATO PARA SEPARAR SELECTIVAMENTE POR DEGRADACION ENZIMATICA LOS AMINOACIDOS Y LAS PROTEINAS DEFINIDAS DE LA SANGRE CON FINES TERAPEUTICOS".

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de doce páginas mecanografiadas y dibujos que se acompañan.

Madrid, 18 Septiembre 1.970

10

BERNARDO UNGRIA

P.p.

15

20

25

30

383776

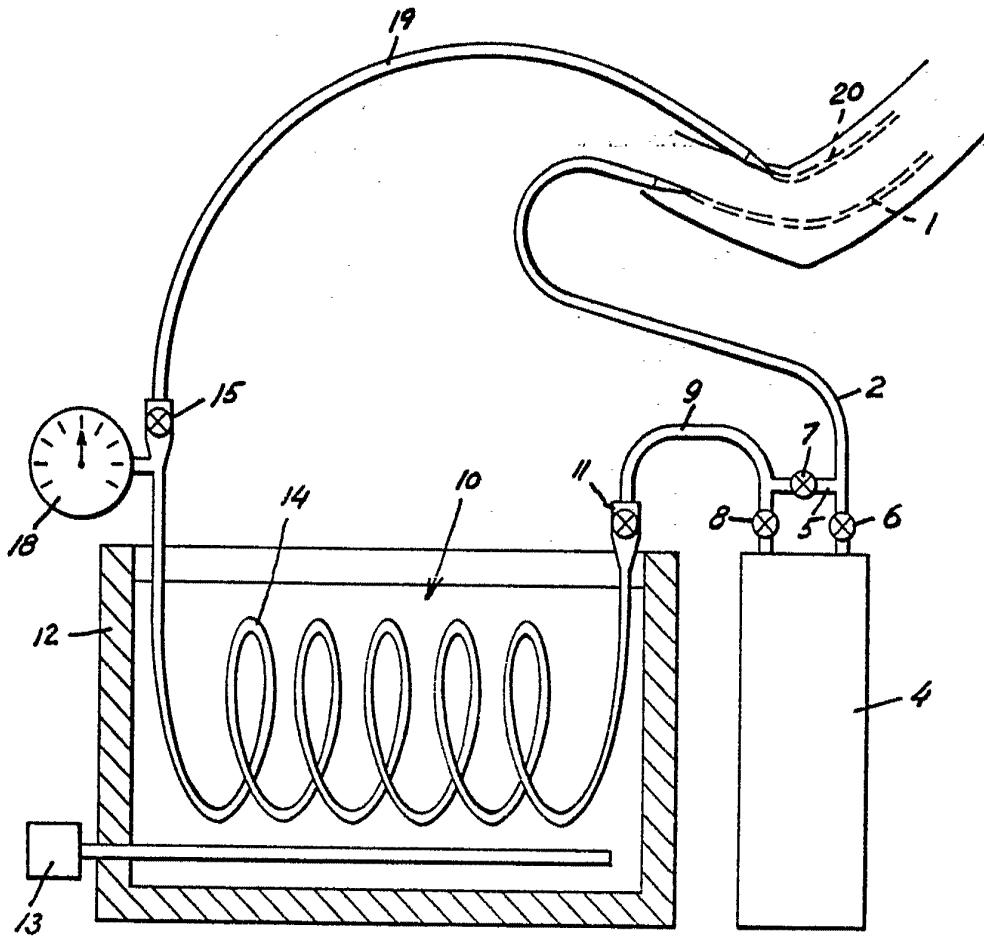


Fig. 1

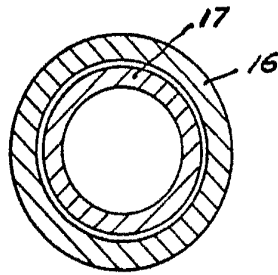


Fig. 2

ESCALA VARIABLE
MADRID, 18 DE Setiembre DE 1907
BERNARDO UNGER
P. P.

503770



1970

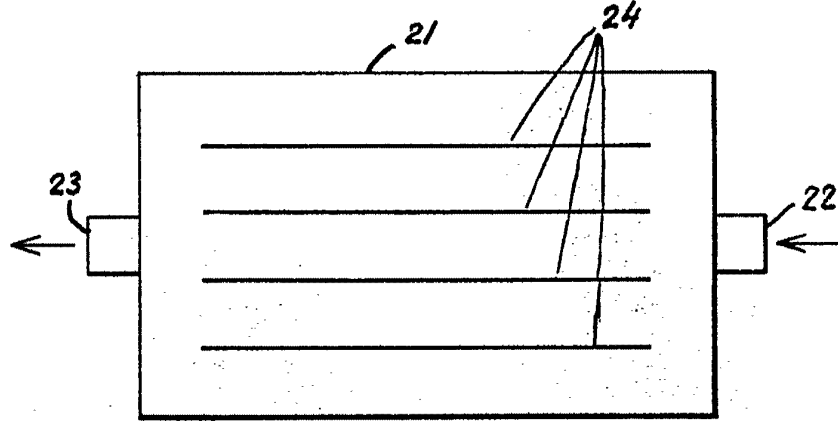


Fig. 3

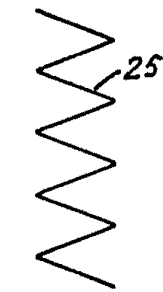


Fig. 4

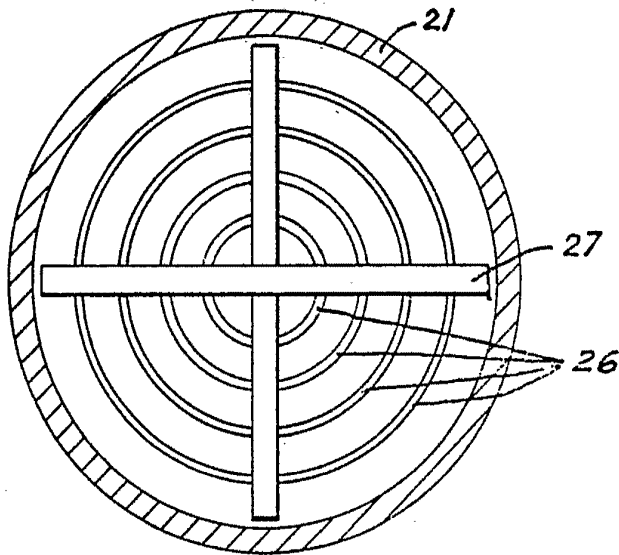


Fig. 5

ESCALA VARIABLE
MADRID, 19 DE Setiembre DE 1970

BERNARDO URGIB

P. P.

383776



1071



Fig. 6

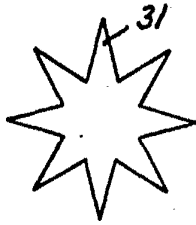


Fig. 7

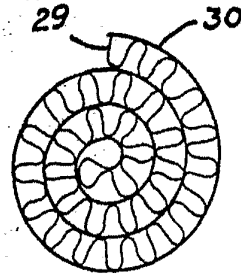


Fig. 8

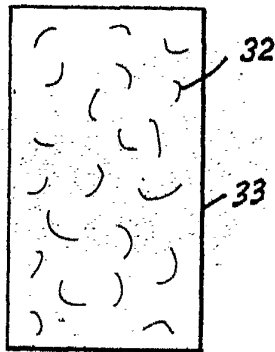


Fig. 9

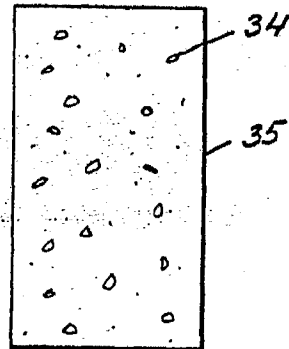


Fig. 10

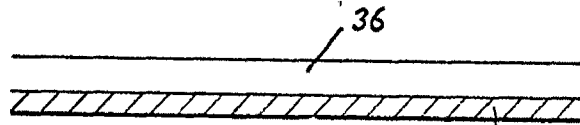


Fig. 11

ESCALA VARIABLE
MADRID, 18 DE SETIEMBRE DE 1910
BERNARDO UNGRICH
P. P.