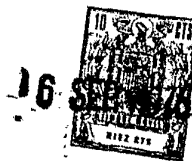


REF: "Method and Device for Purifying Blood"

414991



Nº 414.991

FC. 17-XI-75

Int. Cl.: A 61M

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: KENNETH N. MATSUMURA.

RESIDENCIA: 2150 Shattuck Avenue, Berkeley,
California, U.S.A.

ENUNCIADO: UN METODO Y SU CORRESPONDIENTE APARATO
DE UN TRATAMIENTO DE LOS NUMORES CORPORALES.

Prioridad: Patente n.º del

414991

21



1 Esta invención se refiere a un método y aparato para el tratamiento de los humores corporales y en general al campo de los órganos artificiales.

5 Los órganos artificiales de éxito se limitan a los órganos de función más sencilla, por ejemplo en el caso del riñón para filtrar y en el caso del corazón para bombear. Se ha creído imposible poner a punto un método y aparato para el tratamiento de la sangre para sustituir o complementar la función de los órganos considerablemente más complejos como el hígado, debido a la multiplicidad de funciones de este órgano en la eliminación, conversión química y adición a la sangre de una variedad de productos químicos. Sin embargo, hemos conseguido y esto constituye un objeto de esta invención, un método y aparato para el tratamiento de la sangre u otro humor corporal que realiza las diversas y complejas funciones normalmente realizadas por el hígado.

15 Las técnicas de esta invención también son valiosas para conseguir un páncreas endocrino artificial largamente buscado.

20 Refiriéndonos al dibujo que acompaña a esta memoria:

 La Figura 1 es una perspectiva parcialmente abierta del aparato;

 La Figura 2 es una sección vertical tomada sobre la línea 2-2 de la Figura 1;

25 La Figura 3 es una sección vertical tomada sobre la línea 3-3 de la Figura 1 y

 La Figura 4 es una vista abierta del aparato.

 En pocas palabras, el método de esta invención comprende la colocación en una cara de una membrana semipermeable 12 y en contacto con ella, como indican las flechas 14,

30

414991

21



1 la sangre o el humor corporal que ha de ser tratado y la co-
locación en la cara opuesta de la membrana 12 y próxima a
ella de unas células de hígado vivas 15.

5 Preferiblemente, en la cara opuesta de las células
se coloca una segunda membrana semipermeable 13 y el líqui-
do dializado, indicado por las flechas 17, se hace pasar so-
bre la segunda membrana para separarlo del contacto con la
sangre 14 y las células 15. De esta forma, los productos de
desecho transportados por la sangre pasan a través de la pri-
10 mera membrana, son sometidos a la acción de la capa de célu-
las, atraviesan la segunda membrana y son recogidos y arras-
trados por el líquido dializado. Al mismo tiempo, los produc-
tos deseables generados por las células y las sustancias de
la sangre que han sido recibidas y sobre las que han actuado
15 las células para formar productos interesantes son recogidos
por la corriente sanguínea 14. Análogamente, cualquier sal
o sustancia deseada como aminoácidos y vitaminas en el lí-
quido dializado atraviesa el dispositivo para entrar en la
corriente sanguínea, donde la concentración de este componen-
20 te ha sido rebajada.

La primera membrana es de un tipo tal que permite
el paso de las moléculas pero preferiblemente no permite el
paso de las células. Así, la membrana 12 impide la transmi-
sión de las células inmunológicas de la sangre que, de otra
25 forma, podrían destruir las células del hígado cuando exista
histo-incompatibilidad genética entre las células del hígado
y el animal en tratamiento y también impide la pérdida de
células hepáticas a la sangre. La membrana 12 permite el pa-
so óptimo de moléculas con grandes diferencias de tamaño,
30 forma y carga eléctrica, como proteínas, hidratos de carbo-

- 4 -
414991

21



1 no, bilirrubina, amoniaco, etc. Esta membrana, por ejemplo,
puede ser de un material filtrante del tipo de membrana, co-
mo el filtro Millipore MF (fabricado con ésteres mixtos de
celulosa), HAW, con una porosidad o tamaño medio de poro de
5 unas 0,45 micras. Pueden encontrarse otros tipos de membra-
nas adecuadas (v.g. otras membranas Millipore). Cada membra-
na de química y estructura diferentes tiene sus propiedades
características respecto al paso preferente de ciertas mo-
léculas, velocidad de difusión permitida, toxicidad, facili-
10 dad de manipulación, resistencia, duración en uso, propie-
dades de formación de coágulos, etc., como es sabido en la
técnica y es seleccionada en consecuencia por el experto.
Las membranas serán de un espesor tal que permitan un inter-
cambio fácil o rápido de moléculas y puede variar entre 30 y
15 150 micras aproximadamente.

La membrana 13 es de un tipo tal que permite el paso
de las moléculas de tamaño menor que el de las moléculas de
proteína y las de diferente forma y carga eléctrica. Impide
el paso de grandes moléculas como las proteínas y la pérdi-
20 da de células hepáticas al fluido dializado. Durante el
proceso de hepatificación, la sangre en tratamiento inter-
cambia a través de la membrana 12 moléculas, como las de
bilirrubina no conjugada, amoniaco, glucosa, proteínas,
aminoácidos, vitaminas, etc., con los productos moleculares
25 de las células hepáticas. Al mismo tiempo, a través de la
membrana 13 salen al fluido dializado productos de las cé-
lulas hepáticas como bilirrubina conjugada, sales de la bi-
lis, urea, etc. Una membrana adecuada para uso como segunda
membrana es la de celofán utilizada en los riñones artifi-
30 ciales. El espesor de la membrana 13 puede variar entre



1 unas 25 y unas 75 micras. Pueden ser adecuados otros tipos
de membranas como las fabricadas con Silastic. La membrana
es seleccionada por los expertos de forma que presente su
paso preferente conocido de moléculas, la falta adecuada
5 de toxicidad, la resistencia y la facilidad de manipulación
y duración en uso, por ejemplo.

La composición del líquido dializado varía según el
animal en tratamiento y sus necesidades particulares. Estos
flúidos dializados acuosos se encuentran en el mercado.

10 La capa de células hepáticas puede ser preparada,
si se desea, por preparación de una monocapa confluyente
o superconfluyente "instantánea", utilizando técnicas de cul-
tivos de tejidos muy conocidas por los expertos o cualquier
membrana antes de su montaje en la estructura trilaminada
15 descrita y mostrada aquí, procedente de una suspensión acuo-
sa fresca de células hepáticas, es decir, de células disper-
sadas una vez. Esta suspensión puede prepararse mediante mu-
chos métodos de disociación de tejidos conocidos por los
expertos, como el método de la tripsina de A. Moscona. Por
20 el término "instantánea" se entiende que la membrana es tra-
tada con una suspensión de células vivas a gran concentra-
ción o puesta en contacto con la citada suspensión y enton-
ces se forma una monocapa por unión de las células a la mem-
brana, produciendo inmediatamente una monocapa confluyente
25 o superconfluyente. Una monocapa confluyente es una capa que
cubre completamente la membrana con un espesor de una célu-
la, pero se sobreentiende que una pequeña proporción de la
superficie de la membrana puede estar cubierta con una capa
de un espesor superior a una célula y en una monocapa super-
30 confluyente, este recubrimiento tiene un espesor de dos o más

414991

21



1 células. Estos términos y procedimientos son muy conocidos.
Si se produce una capa confluyente en la forma habitual, par-
tiendo de una suspensión de $2,5 \cdot 10^5$ células por cc, de célu-
las hepáticas, se produce una variación indeseable en la
5 relación de células epiteliales a células fibroblásticas
en la monocapa, en relación con la encontrada in vivo. Las
células fibroblásticas proliferan selectivamente más de pri-
sa que las células epiteliales. Por lo tanto, es especial-
mente ventajoso emplear una monocapa confluyente o supercon-
10 fluyente por dos razones: en primer lugar, para permitir la
máxima hepatificación por superficie específica y, en segun-
do lugar, para oponerse a la proliferación de fibroblastos
así como a la desdiferenciación de las células epiteliales.
El espesor de la capa de células hepáticas es ventajosamen-
15 te el espesor de una capa monocelular para conseguir un in-
tercambio óptimo con la sangre y con el dializado, así como
para oponerse a la desdiferenciación. Sin embargo, no es
esencial emplear una monocapa siempre que la capa celular
permita el flujo entre las membranas como se ha descrito
20 aquí.

El método y el dispositivo de esta invención pueden
ser utilizados como hígado-riñón artificial para uso cuan-
do fallan simultáneamente el hígado y el riñón o como pán-
creas endocrino-riñón artificial en los casos de diabetes
25 con desequilibrio electrolítico. En este último caso, la
capa celular de la estructura trilaminada está constituida
por células pancreáticas en forma de cayado, aisladas utili-
zando la técnica descrita por S. Moskalewski en Gen. Comp.
Endoc. 5: 342 (1965) o C. Hellerstrom (1964) Acta Endocri-
30 nol. 45: 122-132; o pueden ser células de insulinooma de un



1 paciente. Puede formarse una monocapa de células de insuli-
noma a partir de concentraciones celulares más bajas, v.g.
de $5 \cdot 10^5$ células/cc, por métodos convencionales.

5 Preferiblemente se montan en una carcasa 11 que, co-
mo se observa en la Figura 2, dispone de una entrada 40 y
de una salida 42 para la admisión y descarga de la sangre
en tratamiento, una multiplicidad de unidades de tratamien-
to 10, constituida cada una como mínimo por una combina-
ción del humor corporal o sangre, diafragma y células vivas.
10 Preferiblemente, y en la forma aquí específicamente mostra-
da, cada unidad 10 comprende la pareja de membranas 12 y 13
con las células vivas 15 emparedadas entre ellas de manera
que la sangre 14 puede ser obligada a fluir sobre el dia-
fragma 12 mientras que el líquido dializado 17 es obligado
15 a fluir sobre la membrana 13, véase la Figura 3. En conse-
cuencia, la carcasa 11 está provista de unas aperturas de
entrada y salida 43 y 44 para admitir y descargar el líqui-
do dializado. Las membranas 12 y 13 pueden estar hermética-
mente selladas alrededor de sus bordes, como se ilustra en
20 16, por un medio adecuado tal como una cola Silastic con
objeto de encerrar entre ellas la capa de células vivas 15.
Como muestran las Figuras 2 y 3, las unidades 10 están mon-
tadas en posiciones alternativamente invertidas de manera
que las membranas 12 de unidades adyacentes están separadas
25 para proporcionar entre ellas una trayectoria 18 para la
sangre y las membranas 13 están separadas en posiciones
opuestas formando los conductos 19 entre ellas para el lí-
quido dializado.

30 El paso de los fluidos a través de estos conductos
es restringido también y dirigido por los bastidores 21 y

4184991



1 21', que proporcionan las paredes laterales 22, 23, 24 y 25
de estos conductos y las paredes terminales 27, 28, 29 y 30
de los mismos. Desde las paredes laterales 22 y 23, exten-
diéndose hacia adentro y adyacentes a su línea de unión,
5 se encuentran las paredes divisorias 32' y extendiéndose
hacia adentro desde las paredes terminales 29 y 30 en el
bastidor 21' se encuentran las paredes divisorias 33 que
generalmente se extienden en dirección perpendicular a las
paredes 29 y 30 y las paredes 34, generalmente paralelas a
10 las paredes 29 y 30, para formar un recinto cerrado 35. El
recinto o apertura 35 se une al espacio 36 del bastidor 21,
cuando el aparato está montado, para formar un conducto o
depósito de entrada o salida conectado al conducto 18. Aná-
logamente, las aperturas 38 enmarcadas por las paredes 32
15 y 32' del bastidor 21, hacen juego con los recintos o aper-
turas 39 del bastidor 21', cuando el aparato está montado,
formando un conducto o depósito conectado a los conductos
19 del dializado, en un extremo del dispositivo y para sa-
carlo por el otro extremo, análogamente a la disposición an-
20 terior para conducir la sangre hasta las unidades hepatici-
fadoras y sacarla de ellas. Los conductos de entrada y sa-
lida 40 y 42, como se ha indicado antes, están destinados
a permitir la introducción y la extracción del humor corpo-
ral, por ejemplo sangre y los conductos 43 y 44, respectiva-
25 mente, permiten la introducción y extracción del líquido
dializado, que fluye en contracorriente con la sangre. El
flujo puede realizarse en paralelo pero es ventajoso utili-
zar la contracorriente. Los bastidores 21 y la carcasa pue-
den ser de Silastic, Lucite u otro material compatible con
30 los humores corporales y preferiblemente están tratados pa-

414991



1 ra impedir el efecto de coagulación sobre la sangre. El método puede funcionar realizando simultáneamente el tratamiento celular y la diálisis de la sangre o realizándolas en serie.

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

REIVINDICACIONES

1. Un método y su correspondiente aparato de tratamiento de los humores corporales cuyo método comprende:

10 la colocación del humor que ha de ser tratado en contacto con una cara de una membrana semipermeable y

la colocación de células hepáticas vivas dispersadas una vez próximas a la cara opuesta de dicha membrana.

15 2. Un método según la reivindicación 1, que comprende:

la colocación de células pancreáticas vivas en forma de cayado próximas a la cara opuesta de dicha membrana.

20 3. Un método de las Reivindicaciones 1 ó 2 donde se dializa el humor citado a través de una segunda membrana con un líquido de diálisis.

4. Un método según las Reivindicaciones 1 ó 2 que consiste en:

25 colocar una cara de una segunda membrana semipermeable yuxtapuesta a dicha primera membrana para contener entre ellas las células citadas y

colocar líquido dializado en la cara opuesta de dicha segunda membrana y fuera del contacto directo con dichas células y con el humor corporal.

30 5. Un método según la Reivindicación 4, que consiste en:

414991

- 10 -



1 hacer que dicho humor corporal fluya en una dirección de dicha primera membrana y

hacer que dicho líquido dializado fluya en dirección opuesta de dicha segunda membrana.

5 6. Un método según la Reivindicación 5 en el que dicha primera membrana es permeable a las moléculas más pequeñas que las células citadas y

dicha segunda membrana es permeable a las moléculas más pequeñas que las de proteína.

10 7. Un aparato para llevar a cabo el método de las reivindicación 1-6, caracterizado porque comprende una membrana semipermeable y medios asociados con ella para colocar los humores corporales que han de ser tratados en contacto con una cara de dicha membrana y

15 células hepáticas vivas dispersadas una vez, situadas cerca de la cara opuesta de dicha membrana y fuera del contacto directo con dicho humor corporal.

8. Un aparato según la reivindicación 7, caracterizado por situar

20 células pancreáticas vivas en forma de cayado, cerca de la cara opuesta de dicha membrana y fuera del contacto directo con dicho humor corporal.

25 9. Un aparato según la Reivindicación 7 ó 8 provisto de: una segunda membrana semipermeable con una cara juxtapuesta a la primera membrana citada y conteniendo entre ellas las células y medios que colocan el líquido dializado sobre la cara opuesta de dicha segunda membrana y fuera del contacto directo con las células y con el humor corporal citado.

30 10. Un aparato según la Reivindicación 3, donde la primera membrana citada es permeable a las molé-

414991

76



1 culas más pequeñas que dichas células y

la segunda membrana citada es permeable a las molé-
culas más pequeñas que las de proteína.

5 11. Un aparato según las Reivindicaciones 7 ó 8, don-
de las células están dispuestas en una monocapa confluyente o
superconfluyente.

12. Un aparato según las Reivindicaciones 7 ó 8, don-
de las células están dispuestas en una capa con un espesor
de una célula aproximadamente.

10 13. Un aparato según las Reivindicaciones 7 ó 8, don-
de dicha membrana es un material filtrante del tipo de mem-
brana.

15 14. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN METODO Y SU CORRESPONDIENTE APARATO DE TRATAMIENTO DE
LOS HUMORES CORPORALES.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de once páginas meca-
nografiadas y dibujos adjuntos.

20

Madrid, 21 mayo 1.973

BERNARDO UNGRIA

p.p.

25

30

414991

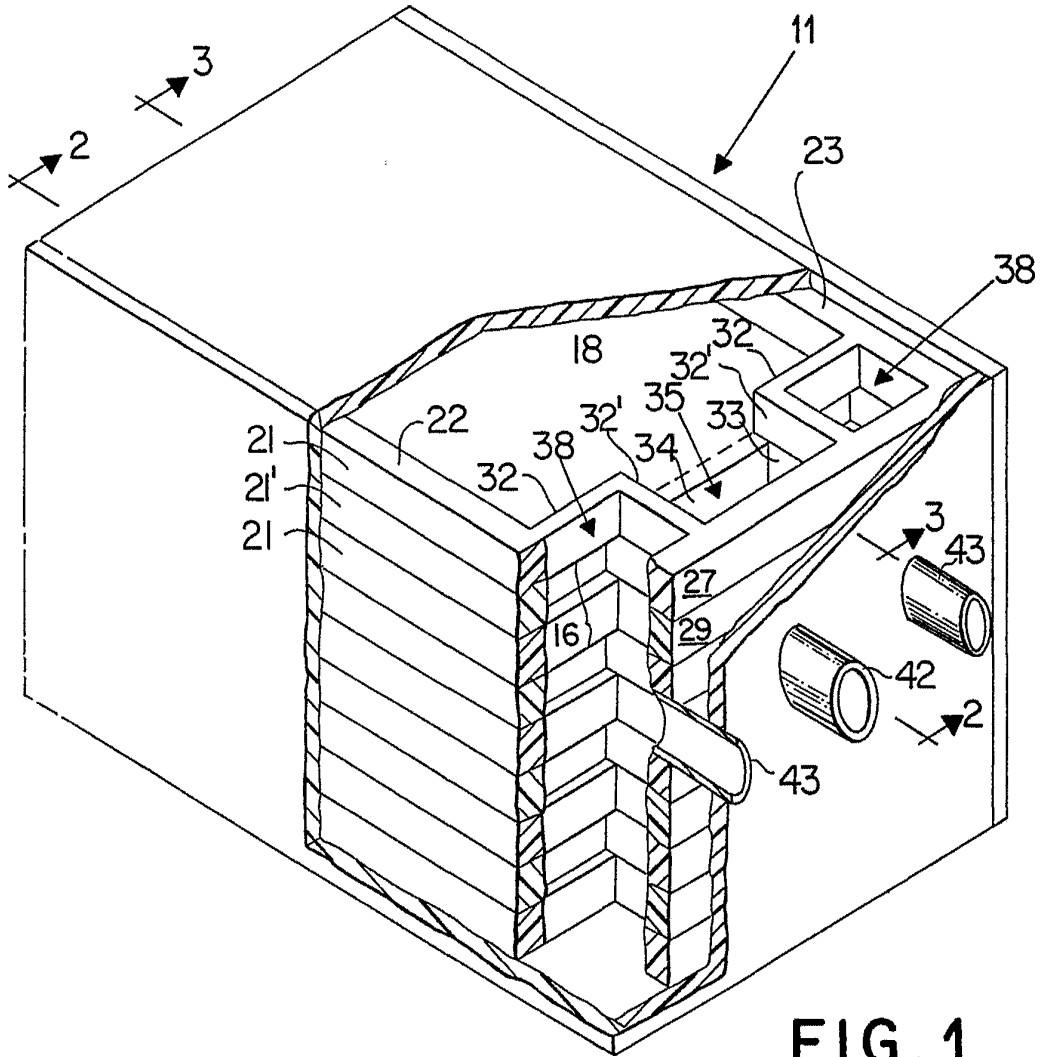


FIG. 1

ESCALA VARIABLE
Madrid, 21 mayo 1.973
BERNARDO UNGRIA
P.P.



414991

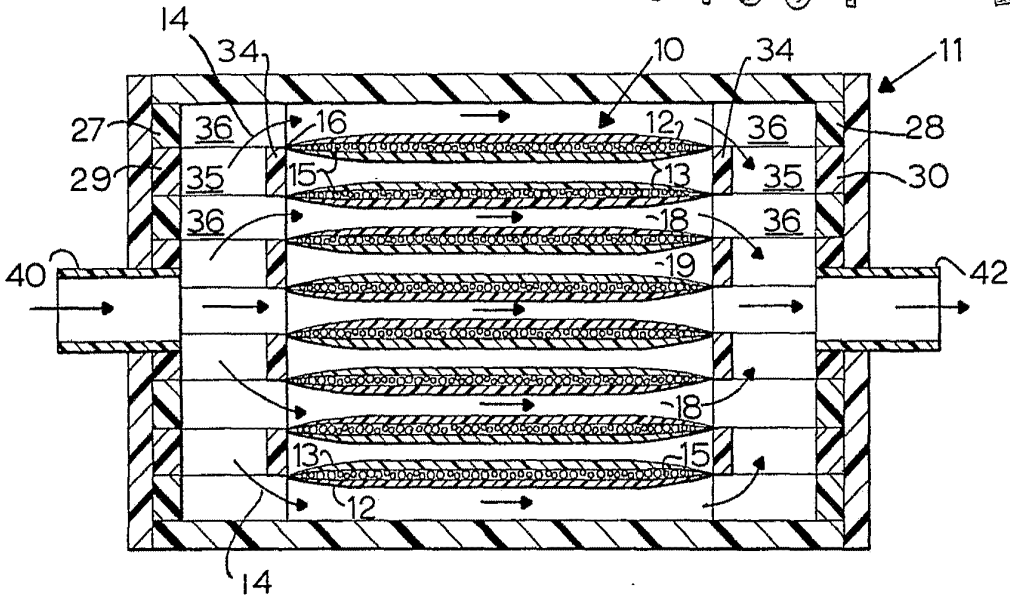


FIG. 2

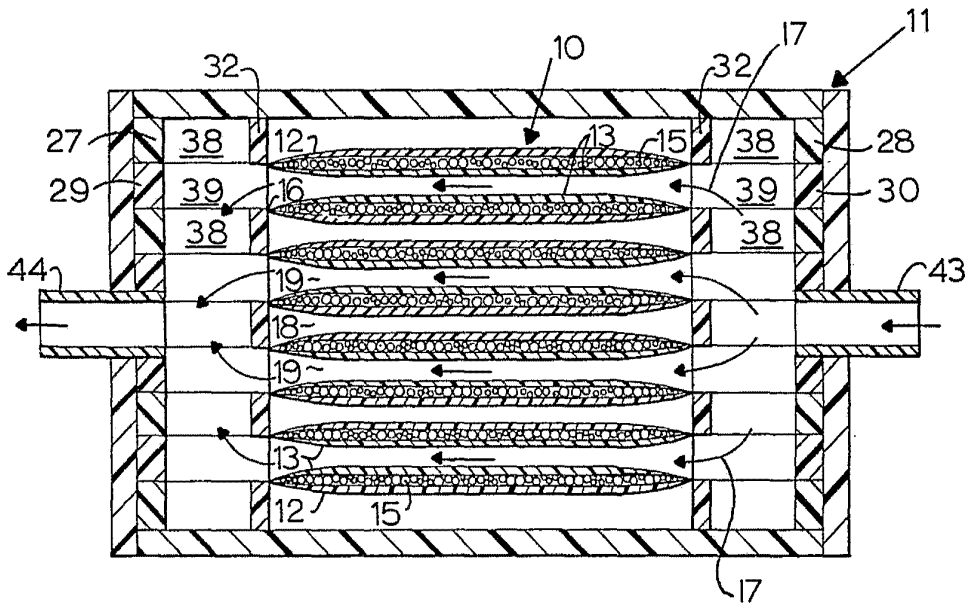


FIG. 3

ESCALA VARIABLE
MADRID, 21 DE Mayo DE 1973.
BERNARDO FIGUEROA
P. P.

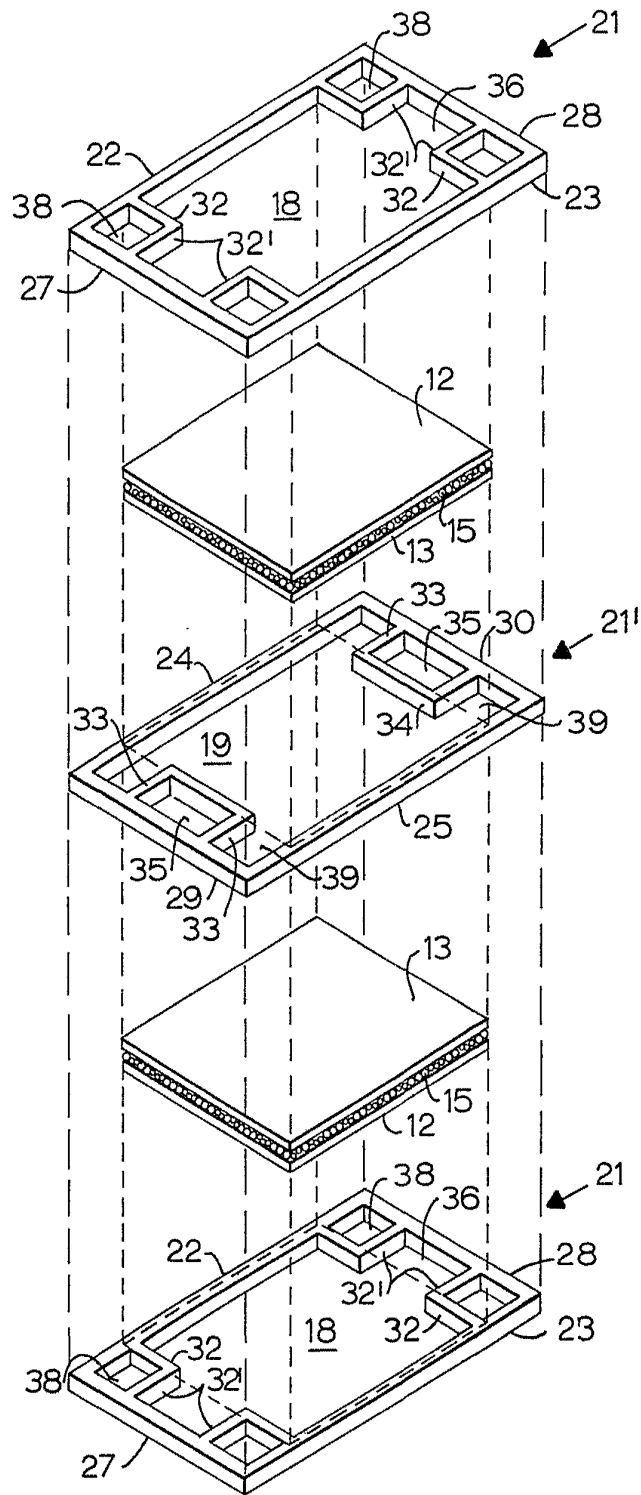


FIG. 4

ESCALA VARIABLE
MADRID, 21 DE Mayo DE 1973
BERNARDO UNGRÍA
P. P.