

AÑO 1958

Expediente núm.



240829

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por veinte años, en España

a favor de

Dr. Joachim Drescher, de nacionalidad
alemana domiciliado en Berlin-Halensee (Alemania)
calle de Seesener Str. núm. 18

por:

“ Procedimiento para la producción de vacunas de depósito ”

Nº 6723

Agente Sr. D. Guillermo Roeb.

240829

C.G.

- 1 -

Memoria Descriptiva

para

una patente de invención
por veinte años en España

a favor de

Dr. Joachim Drescher
nacionalidad alemana

residente en

Berlin - Halensee
(Alemania) Seesener Str. 18

por:

• PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE VACUNAS DE DEPOSITO •

Con la prioridad de solicitud patente alemana D25 189
IVa/30h, del día 19 de Marzo de 1957.

240829



2.-

El presente invento se refiere a un procedimiento para la producción de vacunas de depósito con un buen poder inmunizador y un efecto protector extraordinariamente largo comparado con las vacunas antes conocidas.

5 El objeto de la vacunación protectora es el de producir una inmunidad contra enfermedades lo más perfecta y duradera posible. Como este objeto no puede conseguirse con la multitud de vacunas disponibles, el mejorar la calidad de la vacuna es un problema que desde hace mucho tiempo se trata de re-
10 solver. Así se ha intentado ya mejorar la duración del efecto de las sustancias inculadas gracias a la adición de otras sustancias difícilmente reabsorbibles. En este sentido se han producido emulsiones de aceite mineral y suspensiones de antígeno, las cuales, sin embargo, al emplearse como vacunas han conducido en
15 un número demasiado grande a la formación de necrosis. Se han agregado ya también a las vacunas hidróxidos metálicos coloidales. Con estos se han logrado ciertamente algunas mejoras en el efecto, pero no han resultado reproducibles en forma regular.

Ahora bien, se ha descubierto que se obtie-
20 nen vacunas de depósito con un ^{buen} poder inmunizador y con una acción protectora extraordinariamente larga, comparada con la de las vacunas conocidas cuando un virus, un antígeno bacterial o una toxina producida por bacterias o sus productos de inactiva-
25 ción, se mezclan con un substrato tolerable para el cuerpo humano y el animal, absorbente y que posee una superficie molar definida y reproducible de unos 40.000 hasta unos 80.000 m², con

2422



3.-

un medio fluido indiferente y con sustancias adicionales para
ajustar el pH, la presión osmótica y la viscosidad de la vacu-
na, en tales proporciones que en 1 ml de la vacuna existan
aproximadamente 10^6-10^9 de partículas de virus o bacterias o
5 50-300 unidades de floculación de toxina o de toxoide y una
cantidad del substrato que posea una superficie de unos 2-20
 m^2 , y luego la mezola de reacción se mueva mecánica e intensa-
mente a una temperatura de unos $0-30^{\circ}C$, preferentemente de unos
4-8 $^{\circ}C$, hasta tanto que se haya establecido el equilibrio de
10 adsorción.

Como antígenos pueden emplearse, entre otras
sustancias, para el procedimiento del invento:

- a) Todos los virus; preferentemente todas las cepas del vi-
rus de la influenza, especialmente las cepas A/Asia/1/57,
15 PR8, B/Berlin/7/55, A'/Inglaterra/19/55, A'/Dutch/56 y
las demás cepas del grupo de la influenza; los virus de
las parótidas o paperas, cepa "Enders"; el virus de la
poliomielitis con cepas de todos los tres tipos; el vi-
rus del afta y glosopeda; los virus del grupo ECHO, espe-
20 cialmente el ECHO 9; el grupo de Coxsackie y el virus del
sarampión;
- b) todos los antígenos bacteriales, particularmente el Sal-
monella typhi, las bacterias de la erisipela, la Bruce-
lla abortus Bang. B, Hemophilis pertussis y las baete-
25 rias de la tuberculosis;
- c) las toxinas y toxoides de las bacterias del tétano y de
la difteria y de otras bacterias.



1958

4.-

La práctica del invento se simplifica por el hecho de que se ha desarrollado un nuevo método para la determinación cuantitativa y cualitativa de los virus y bacterias hemaglutinantes y en relación con esto, también un nuevo método para la determinación de la concentración en anticuerpos. Es ya sabido que la concentración de estos virus y bacterias, aún cuando con grandes límites de error y ciertas limitaciones respecto a las clases de las bacterias, puede determinarse por medio del fenómeno Hirst, esto es, de la hemaglutinación [Hirst, G.K.: J. exp. Med. 75, 49 (1942)]. En la ejecución práctica del nuevo método se procederá determinando en muestras separadas de ensayo los valores característicos de las relaciones entre la extinción luminosa de suspensiones de eritrocitos y su contenido en eritrocitos aglutinados, por un lado, y por otro, las relaciones entre el número de eritrocitos aglutinados y la aglutinación equivalente a ella, de los agentes hemaglutinantes. Mediante la combinación de los resultados así obtenidos, resulta posible determinar el contenido de virus en la suspensión del mismo tratada con eritrocitos y que se ha de ensayar. El nuevo método tiene la ventaja de que al realizar el test de la hemaglutinación se tienen en cuenta la diversa capacidad de reacción de los eritrocitos respecto a los agentes hemaglutinantes y la regularidad cuantitativa de la transformación entre hemaglutinina y eritrocitos, de manera que se suprime la fuente principal de errores de los métodos antes conocidos y se aumenta la exactitud de las mediciones a un campo de errores de proxe. de $\pm 1\%$.



Como substratos adsorbentes en el sentido del invento se emplean aquellas sustancias que son tolerables para el cuerpo humano y animal, que poseen una superficie molar definida del orden de magnitud citado y que pueden obtenerse con esta superficie molar de un modo reproducible. Preferentemente se emplean óxidos metálicos que poseen las propiedades antes indicadas. A estos pertenecen particularmente los óxidos de los metales tolerables por el cuerpo humano y animal, por ej. los óxidos de aluminio, circonio, magnesio y hierro. Han dado los mejores resultados para los fines del invento los preparados del óxido aluminico que se obtienen por el método descrito por Fricke y al. en "Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft", p. 2318, 1937, por deshidratación de oxhidrato de aluminio, de la hidralguillita, bauxita o el hidróxido de aluminio, a temperaturas de 300-1000°C. Preferentemente el procedimiento de deshidratación se realiza de modo que el producto final se obtenga en la modificación cúbica, esto es, en la forma gamma, que se presta en excelente grado para los objetos del invento.

El Cuadro I siguiente presenta las superficies de diversos óxidos de aluminio que se han obtenido con diversos tiempos y temperaturas de calefacción. El calor molar de la disolución constituye una escala para la superficie molar de los correspondientes óxidos de aluminio. El concepto "Superficie de los substratos" significa en el sentido del presente invento la suma de las superficies de las partículas primarias que forman los substratos.



Cuadro 1:

	Duración calefacción (horas)	6	2	6	6
	Temperatura deshidratación (°C)	500	600	600	800
5	Calor molar disolución (kcal)	110,8	110,0	108,3	106,9
	Densidad partículas (g)	23,7	26,4	30,8	40,6
10	Superficie (m ² x 10 ³ /mol)	69,4	62,3	51,7	40,5

La indicación anteriormente hecha de que el substrato contenido en la sustancia de vacunación posee una superficie de unos 2-20 m² por 1 ml de sustancia inoculable significa, transformado en unidades ponderales y empleado en el caso de los substratos incluidos en el Cuadro 1, que la sustancia inoculable o vacuna contiene proxte. 5-20 mg de estos substratos por 1 ml. La sustancia adsorbente posee, en el procedimiento según el invento, únicamente la propiedad de un substrato que pasajeramente adsorbe el antígeno y por consiguiente impide su reabsorción prematura por el cuerpo. La naturaleza del substrato, prescindiendo de la propiedad adsorbente necesaria para cumplir el cometido citado y de su reproducibilidad, carece de importancia para el procedimiento según el invento. Sorprendentemente se ha comprobado que el proceso de adsorción de los antígenos en los substratos es reversible. También se ha comprobado que para la adsorción de los virus, antígenos y toxoides

24082



en los substratos adsorbentes tienen válidez los mismos principios que por Freundlich y al. (Kapillar-Chemie, Leipzig 1909, p. 152 ss.) se comprobaron para la adsorción de sustancias de bajo peso molecular.

5

Como medio fluido o líquido se emplea preferentemente agua. Para la obtención de disoluciones inyectables es el agua desde hace largo tiempo el medio usual de dilución.

10

La vacuna debe ajustarse de tal modo en su pH y en ^{sup}presión osmótica que se reciba por el cuerpo humano y el animal sin fenómenos secundarios y además, el antígeno contenido en la vacuna y el proceso de la adsorción no se afectan inconvenientemente.

15

El pH de la vacuna debe con preferencia ser de unos 6 a 8 y la presión osmótica debe ser isotónica con el tejido. El ajuste del pH y de la presión osmótica se realiza del modo conocido mediante adición de sales, como cloruro ^{primario} sódico, fosfato potásico/y fosfato sódico secundario. En muchos casos conviene dotar a la vacuna de una viscosidad elevada. Esto puede lograrse por adición de sustancias elevadoras de la viscosidad a la vacuna. Según el invento se emplea preferentemente una gelatina purificada y obtenida de cualquier gelatina inicial, preferentemente de gelatina en hojas, mediante clarificación de la albúmina y filtración por el método de Szigmondy.

25

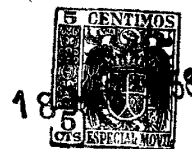
El ajuste del equilibrio de la adsorción se realiza gracias a un movimiento mecánico intenso de la mez-



5 ola de partida para la vacuna. En la mayoría de los casos para conseguir un equilibrio en la adsorción basta sacudir enérgica mente la mezcla de partida durante unos 20 minutos o agitarla intensamente. No perjudica nada un movimiento mecánico más lar go, pero no conduce a ninguna mejora una vez que se ha conse- guido el equilibrio en la adsorción.

10 El siguiente Cuadro 2 contiene ejemplos de la composición de vacuna de depósito de óxido de aluminio gam- ma y virus de la influenza. En la columna 2 se indica la con- centración del adsorbente en g/100 ml, en la columna 3 la su- perficie en m² del adsorbente existente por cada 100 ml de va cuna. La columna 4 señala la concentración de virus momentánea- mente existente por ml de vacuna, expresada en unidades del con tenido de virus. En la columna 5 se señala la cantidad de virus adsorbido por m² de superficie del adsorbente, expresada en uni dades cuantitativas de virus.

15 En una serie de ensayos equivalentes se com probó que la magnitud de la cantidad antígeno adsorbida por m² de superficie del adsorbente es la magnitud decisiva para la eficacia de la vacuna de depósito. El conocimiento de los valo- res señalados en la columna 5 permite, por tanto, prever de an- temano la bondad de las vacunas y su resultado inmunizador.



Cuadro 2

Vacuna	Adsorbente en 100 ml	Superficie 100 ml	Unid. con. por 1 ml	Unid. con ads. por m ²
1	1,88 g	1148,8 m ²	5.000	434
2	1,88 g	1148,8 m ²	2.500	217
3	2,0 g	1222,2 m ²	960	78
4	2,0 g	1222,2 m ²	1.660	135

En el caso del óxido aluminico gamma se agregan preferentemente 0,015-0,22 g por 1 ml de vacuna.

En los ensayos se adsorbieron en el intervalo de 2 a 3 días después de la inyección unos 30-67 % de la sustancia adsorbente inyectada (Óxido aluminico gamma). Después la cantidad del adsorbente en los depósitos formados en el cuerpo se mantuvo aproximadamente constante durante un tiempo de observación de unos 30 días.

Partiendo de los óxidos de aluminio, cuya superficie molar es conocida, puede determinarse la superficie molar de otros substratos hasta ahora no medidos, comparando por ambos lados las cantidades adsorbidas de virus y deduciendo de ello la superficie molar de la sustancia que se ha de valorar nuevamente.

Al investigar las relaciones entre la estructura de la vacuna de depósito y la actividad de la misma, se ha comprobado que esta actividad de la vacuna de depósito depende



de los siguientes factores:

1. Del valor de la cantidad de antígeno adsorbida por m^2 de superficie del adsorbente;

2. Del volumen de la vacuna inyectada;

5 3. De la concentración del adsorbente cargado de antígeno en la vacuna y que el factor señalado bajo 1. influye en el más alto grado.

10 La composición más favorable de la vacuna de depósito puede determinarse de modo sencillo, bien directamente, comprobando la formación de anticuerpos en experiencias con animales, bien determinando la marcha de la reabsorción de los antígenos en dependencia de la estructura de la vacuna de depósito.

15 Empleando las vacunas de depósito según el invento se hace posible por vez primera realizar una dosificación exacta y perfecta de la reabsorción de los antígenos procedentes de las vacunas de depósito. Se puede, por ej. calcular de antemano el valor de la reabsorción del antígeno después de 10 días, por ej., de la inoculación. Con los medios hasta ahora conocidos no es esto posible.

20 La actividad de las vacunas es reproducible, esto es, las vacunas que en diversas cargas se obtienen por el procedimiento señalado, presentan prácticamente la misma actividad. Esto, como ya se ha dicho, no ocurría con las preparaciones hasta ahora conocidas.

25 En las vacunas de depósito del virus de la influenza PR8, una comparación de las vacunas así estructuradas con las

382



11.-

5 vacunas existentes en el comercio y que contienen igual cantidad y clase de antígeno y que, como material de depósito, llevan hidróxido de aluminio, ha demostrado que las primeras provocan en el ensayo de los cobayos una formación de anticuerpos 4.000 veces mayor y que esta se mantiene también durante un tiempo esencialmente más largo.

10 Como ventaja especial de la clase de vacunas desarrollada debe señalarse el que, para obtener la inmunidad, solo requiere un mínimo de antígeno. Precisamente, tratándose de vacunas (parálisis espinal infantil), en las que todavía no se ha resuelto satisfactoriamente el problema de la completa inactivación del antígeno, ha de ofrecer ventajas introducir en la inyección una cantidad de antígeno lo más pequeño posible, pues así será mínima la probabilidad de que se presenten perjuicios o molestias en la inyección. Otra ventaja de las vacunas de óxido aluminico gamma, frente a los preparados que contienen hidróxido aluminico, se halla en que el óxido aluminico gamma puede obtenerse en estado esencialmente más puro que el hidróxido aluminico impurificado siempre con trazas de iones

15 -extraños. Con tolerancia igualmente buena del óxido aluminico para la persona inyectada se podrán por tanto comprobar de mejor manera las vacunas conteniendo óxido aluminico gamma en el ensayo con animales o en el cultivo de tejidos, pues queda suprimida toda perturbación o malogro del ensayo por la presencia de iones extraños (particularmente iones de amonio).

20

25

En el dibujo adjunto la figura 1ª presenta el



18

12.-

desarrollo temporal de la formación de anticuerpos después de la inoculación de cobayos con vacunas de óxido aluminico gamma y A/Asia/1/57. El contenido de anticuerpos se refiere a la concentración medida fotométricamente de los anticuerpos que específicamente impiden la hemaglutinación del virus A/Asia/1/57. En cada ensayo se inyectó por una vez 1 ml s.c.

En dicho dibujo se ha consignado en la abscisa A el tiempo en días.

En la ordenada B se ha inscrito el contenido de anticuerpos.

Las indicaciones de las curvas se refieren a los ensayos mencionados en la tabla 3.

Para el experimento 4 se utilizó vacuna-Adsorbat comprada.

En el Cuadro 3 se ha indicado la composición de las vacunas que se emplearon para los ensayos ilustrados en la figura 1ª.

Cuadro 3

Ensayo	Adsorbentes	g %	Superficie/ 100 ml	Contenido cuant. virus (V.M.)
1	Ag_2O_3	1,05	640,5	1400
2	Al_2O_3	0,75	457,0	700
3	-	-	-	700
4	$\text{Al}(\text{OH})_3$	0,4	desconocida	3000



De las curvas de dicha figura 1ª se deduce que por la adición del óxido aluminico a la suspensión de virus se llega a una formación de anticuerpos esencialmente mayor en el ensayo con animales, como se desprende comparando los valores del ensayo 1 y 2, en los que se emplearon vacunas de depósito con los valores obtenidos en el ensayo 3, en el que se inyectó la misma cantidad de virus que en el ensayo 2 sin la adición de material de depósito. La vacuna señalada en el ensayo 1 debe considerarse como vacuna con la carga óptima superficial del adsorbente con virus.

Los resultados obtenidos en los ensayos con animales se han comprobado mediante ensayos en el hombre. El Instituto Roberto Koch de Berlin, Alemania inoculó 80 hombres con una vacuna de óxido aluminico gamma preparada por el procedimiento indicado y que contenía el virus-A/Asia/1/57. Ninguna de las personas inoculadas presentó fenómenos secundarios en el sentido de necrosis locales en los tejidos etc. en el punto de la inyección, o en el sentido de una afección general. Ninguna de las personas inoculadas enfermó de influenza. A intervalos de tiempo escalonados se tomaron muestras de sangre y se determinó fotométricamente el contenido de anticuerpos que impiden específicamente la hemaglutinación del virus A/Asia/1/57.

En el dibujo correspondiente a la figura 2ª se presenta el valor medio de los contenidos de anticuerpos comprobados en los ensayos clínicos para las 5 clases siguientes:

Clase 1: 1.- 10 días después de la inoculación

" 2: 11.- 20 "



1958

14.-

Clase 3: 21.- 30 días después de la inoculación

" 4: 31.- 50 "

" 5: 51.- 90 "

5 En dicho dibujo se ha consignado en la abscisa A el tiempo en días después de la vacunación.

En la ordenada B se ha indicado el valor medio de los valores del contenido de anticuerpos.

10 Por persona se inyectó por una sola vez 1 ml de vacuna s.o. Los valores titulados obtenidos con los preparados según el invento se encuentran por término medio más de 20 veces por encima de los que por la literatura son conocidos para otras vacunas que contienen la misma cepa de virus. Como según las investigaciones de Burnet, existe una relación entre el desarrollo de los títulos de anticuerpos y el grado de la capacidad de carga de la inmunidad, de aquí puede deducirse que la
15 vacuna preparada por el procedimiento descrito provoca una inmunidad esencialmente mayor y de duración esencialmente más larga que las otras vacunas.

20 El procedimiento empleado tiene ventajas especiales al tratarse de aquellas clases de antígenos, en las que antes de elaborarse en vacunas, se requiere inactivar el antígeno, por ej. al tratarse de vacunas contra los tres tipos del virus de la poliomielitis. Toda inactivación conduce a estropear la antigeneidad. El procedimiento según el invento permite llegar
25 por dos vías a soluciones nuevas ventajosas:

1) En el caso de la poliomielitis resulta especialmente difícil, como es sabido, inactivar las suspensiones de

24082



15.-

virus del tipo I, particularmente de la cepa Mahoney, mientras que, tratándose de otras cepas, no son tan grandes las dificultades. Con los valores titulados hasta ahora obtenibles de los anticuerpos no se puede conseguir proteger entre sí eficazmente los diversos tipos de antígenos. Los preparados según el invento permiten lograr concentraciones más elevadas de anticuerpos, en las cuales los anticuerpos específicos de un tipo pueden también inespecíficamente protegerse contra antígenos de otro tipo. La consecución de valores elevadísimos en títulos de anticuerpos con un tipo, cuya inactivación se ha de resolver perfectamente, abre la posibilidad de eliminar de la vacuna los tipos de antígeno que en la inactivación son difíciles de manejar, sin que por ello se suprima la acción protectora contra el tipo suprimido.

2) El número de partículas activas de virus que quedan en una suspensión de antígeno después de la inactivación, es, entre otras cosas, una función de la concentración de virus. En el caso de la poliomielitis es sabido que para lograr una infección se requiere cierta concentración mínima en partículas activas de virus. Sirviéndose del procedimiento según el invento puede elevarse el carácter inofensivo de la vacuna esencialmente por el hecho de que se aproveche de antemano el efecto máximo del aumento de acción del antígeno y se emplee en la vacuna menos virus, de suerte que la cantidad de los virus eventualmente escapados a la inactivación sea tan pequeña que ya no baste para obtener una infección.

40823



1958

16.-

Ejemplo 1:

1,88 g de óxido aluminico- γ , que durante dos horas se deshidrató a 600°C y que por tanto posee una superficie molar de 62.300 m², se pesaron e introdujeron en un frasco sacudidor. A continuación se esterilizó con aire caliente. Ahora se agregaron 50 ml de una suspensión de virus de influenza PR8 que posea un contenido de virus de 10.000 V.G. y una temperatura de 4°C. A continuación se agregaron 50 ml de una disolución de gelatina que contenía 3 g % de gelatina en hojas, referido a su peso antes de la clarificación. La disolución de gelatina era estéril y poseía una temperatura de 4°C. La mezcla se agitó en una máquina vibradora durante 20 minutos y después de conservada durante 24 horas a 4°C se utilizó como vacuna.

El óxido aluminico- γ existente en la vacuna posee una superficie de 1148,5 m² y la concentración de virus en la fase acuosa de la vacuna es, antes de iniciarse la adsorción, de 5000 V.G. Mediante la isoterma de adsorción de Freundlich se obtiene para el valor de la superficie de la cantidad de virus adsorbida por m² del adsorbente, el valor de 434 V.M./m², coincidiendo el valor así calculado con el encontrado experimentalmente.

Ejemplo 2:

Se sigue la misma marcha de preparación, por ej. con la variante de que la concentración de virus en la suspensión agregada de este sea de 5000 y entonces se obtiene una vacuna en la que se adsorben 217 V.M (unidades ponderales) de virus por m² de superficie.

34082

17.-



1958

Ejemplo 3:

750 mg de óxido aluminico gamma con una superficie molar de 62.300 m² se mezcla con 100 ml de una suspensión de virus A/Asia /1/57 que tiene un contenido de virus de 144 V.G. Después de una agitación mecánica durante 30 minutos a 4°C, se ajusta el equilibrio de adsorción. Ahora la concentración de virus en la fase acuosa de la vacuna es de 40 V.G. y la cantidad adsorbida de este es de 140.000 unidades cuantitativas de virus, lo que corresponde a una carga del adsorbente de 15,3 unidades cuantitativas de virus por m². La vacuna posee un contenido de cloruro sódico de 810 mg/100ml, contiene 24,1 mg por 100 ml de fosfato sódico primario y 24,1 mg por 100 ml de fosfato potásico secundario y también 0,5 g por 100 ml de fenol. El pH es de 6,9. La molaridad total es de 0,14.

Ejemplo 4:

Una suspensión de virus de influenza PR8, que tiene el contenido de virus de 420 V.G, se trata con 6,8 mg de bióxido de circonio. El volumen de la mezcla es de 10 ml. Después de ajustar el equilibrio de la adsorción, la concentración de virus en la fase acuosa es de 289 V.G. Se adsorbieron por consiguiente 1310 unidades cuantitativas del mismo virus. Por mg de bióxido de circonio se adsorbieron únicamente unas 192 unidades cuantitativas de virus.

Ejemplo 5:

50 mg de óxido aluminico gamma con una superficie molar de 62.300 m² se mezclan con 10 ml de una suspensión de virus de parótidas de la cepa Enders, que posee un contenido de virus

108



18.-

de 420 V.C. Después de ajustar el equilibrio de adsorción, la cantidad de virus adsorbida es de 1948 unidades cuantitativas del virus, esto es, se adsorbieron, por m² de superficie del adsorbente, 63,9 unidades cuantitativas de virus.

5

Las vacunas obtenidas según el invento pueden convertirse en preparados secos eliminando cuidadosamente el medio líquido contenido en ellas. La eliminación del medio líquido se realiza preferentemente por el método de secado por congelación. Se ha comprobado de modo sorprendente que los preparados secos así obtenidos no solo son bien inalterables y capaces de conservación, sino que también, al cubrirse con la cantidad de agua necesaria, pueden convertirse nuevamente en la vacuna con las propiedades excelentes anteriores. El equilibrio de adsorción se consigue sin más nuevamente en las disoluciones obtenidas de los preparados secos. El invento gracias a la posibilidad de producir preparados secos inalterables aptos para el almacenaje y remesa, ofrece ventajas muy importantes.

10

15

4082



N O T A.-
=====

La presente patente de Invención comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para la producción de vacunas de depósito, caracterizado porque un virus, un antígeno bacterial o un antígeno producido por bacterias, un substrato tolerable por el cuerpo humano y del animal, adsorbente y que posee una superficie definida y reproducible de unos 40.000 hasta unos 80.000 m², y un medio indiferente líquido se mezclan en
10 tales proporciones que en 1 ml de la vacuna existan aproximadamente 10⁶ - 10⁹ partículas de virus o bacterias o 50-300 unidades de floculación de toxina o toxoide y una cantidad de la sustancia adsorbente con una superficie de unos 2-20 m², y la mezcla de reacción se remueve luego a una temperatura de unos
15 0 a unos 30°C, preferentemente de unos 4-8°C, intensivamente por vía mecánica hasta tanto que se haya ajustado el equilibrio de la adsorción.

20 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se emplea agua como medio líquido y la vacuna se ajusta a un pH de unos 6-8 y una presión osmótica isotónica con el tejido.

25 3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque como sustancia adsorbente se emplea un óxido aluminico con superficie definida y reproducible, preferentemente un óxido aluminico gamma que posee una superficie molar de unos 40.000 hasta unos 80.000 m².

10829

20.-



1958

5 4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 3, caracterizado porque como material de partida se emplea un virus de influenza y la vacuna se compone de modo que en 100 ml de la misma vacuna existan aproximadamente 0,5-2 g de óxido aluminico gamma con una superficie molar de unos 40.000 hasta unos 80.000 m² y aproximadamente 10⁹-10¹¹ de partículas de virus.

10 5.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 4, caracterizado porque el medio líquido contenido en la vacuna de depósito después de establecido el equilibrio de la adsorción, se evapora en condiciones suaves y el preparado seco así obtenido, dado el caso después de algún almacenaje intermedio, se convierte de nuevo en la forma de una vacuna inyectable de depósito gracias a incorporarle la cantidad calculada del medio líquido.

15

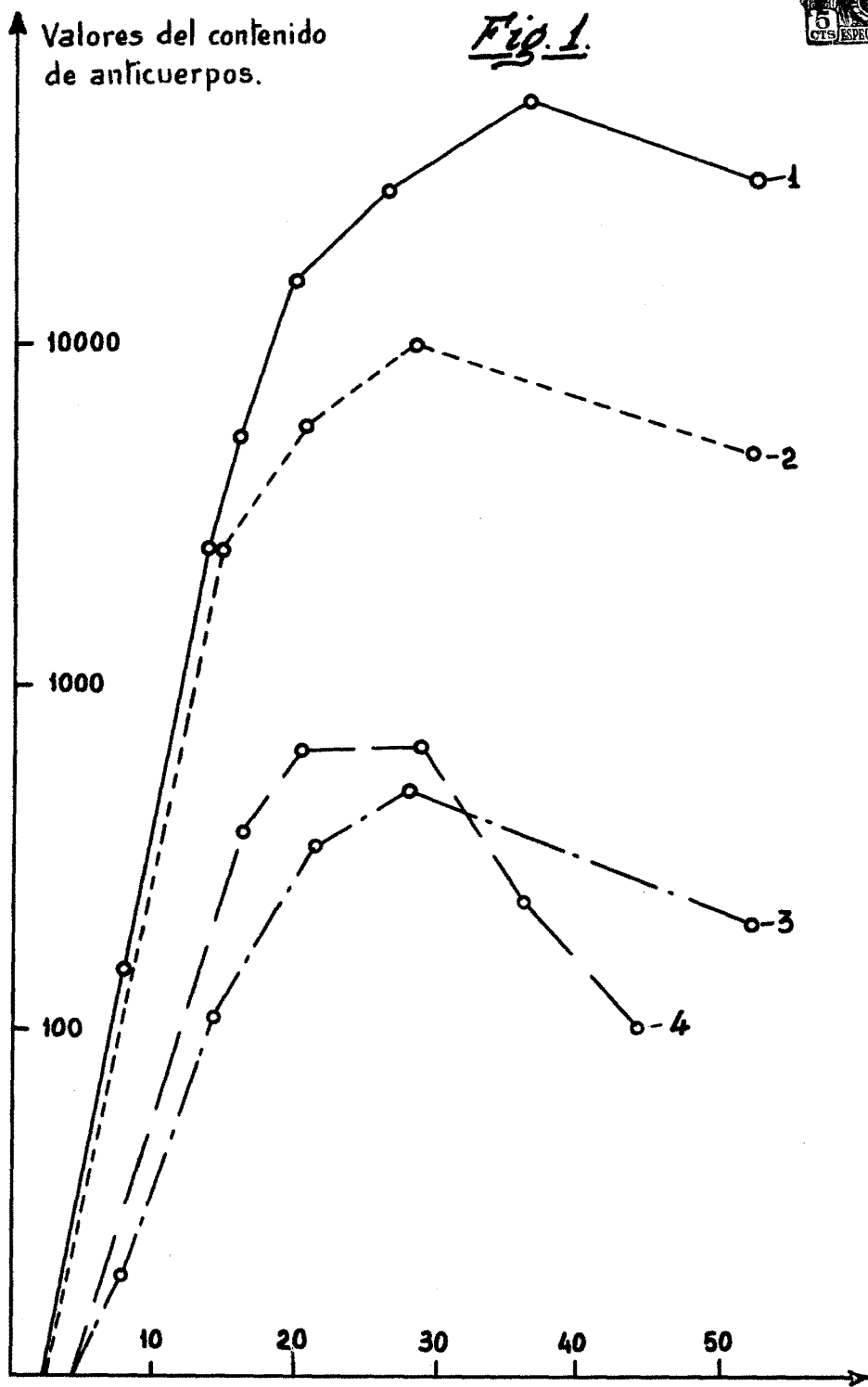
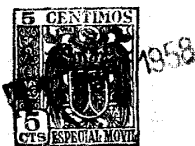
6.- Procedimiento para la producción de vacunas de depósito.

20 Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva y se ilustra con los dibujos que a la misma se acompañan.

Consta esta memoria de veinte hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 de Marzo de 1958.

240829



Días después de la vacunación

ESCALA VARIABLE

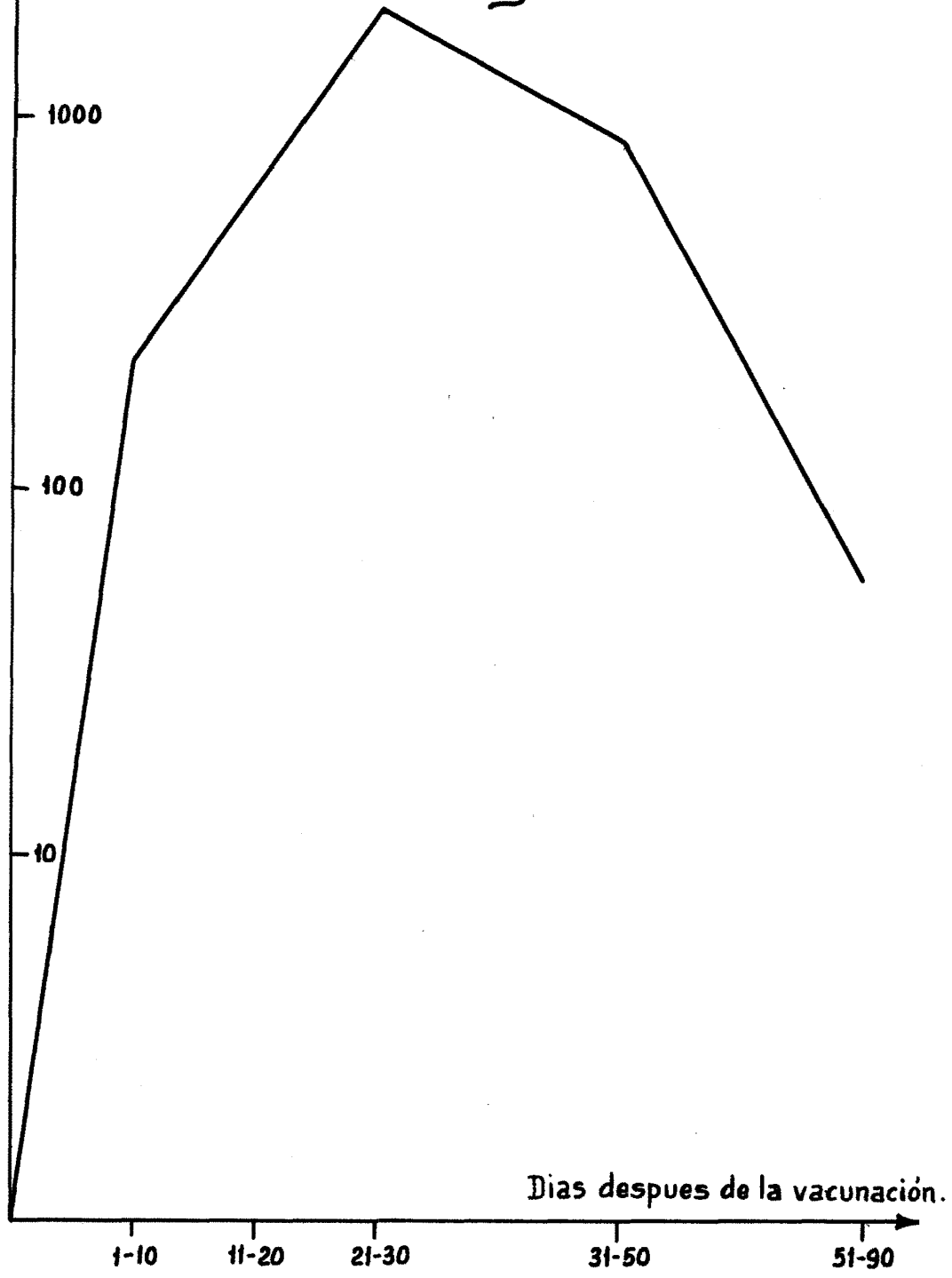
[Handwritten signature]

240829



Valor medio de los valores del contenido de los anticuerpos.

Fig. 2.



ESCALA VARIABLE

Cleud