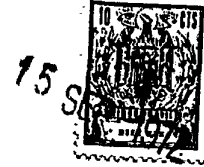


406723



406723

Int. Cl.: BOLD//AGIK

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años para España, se solicita a favor de los SRES. DON ROLF DEININGER, de nacionalidad alemana, residente en KÖLN (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA), Fürst-Pückler-Strasse, 44, y DON. PAUL - - BUCHMANN, de nacionalidad suiza, residente en BASEL (SUIZA), Birsigstrasse, 26, por: "PROCEDIMIENTO Y APARATO PARA LA DIALISIS DE SUSPENSIONES PROCEDENTES DE TEJIDO ANIMAL EMBRIONAL Y/O TEJIDO DE PLACENTA MOLIDO O ANALOGO".-

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un procedimiento para la dialisis bajo tratamiento aséptico de suspensiones de líquidos que favorecen el desarrollo de bacterias y que se han de dializar de tejidos animales embrionales y/o tejidos de placenta molidos para la obtención de sustancias activas terapéuticas o sustancias análogas de dicha suspensión y a un dializador para la realización de este procedimiento.-

A continuación se aplican para los líquidos que comportan en el proceso de la dialisis las siguientes designaciones: El líquido que es sometido a la dialisis como "líquido a dializar" y el residuo del líquido a dializar como "líquido separado por dialisis". Estos dos líquidos se encuentran en la llamada cámara dializadora. En la cámara del dializado que está separada de la cámara dializadora por la membrana de dialisis es suministrado el líquido a dializar, obteniéndose el dializado.-

POOR
QUALITY



Los procedimientos de diálisis por norma general necesitan mucho tiempo, lo que tiene por consecuencia que líquidos a dializar que se presentan en ellos, pueden estar sometidos a intensas contaminaciones por bacterias si no se adoptan las debidas contramedidas.

20 En la obtención de sustancias activas terapéuticas y además en otras aplicaciones se desea evitar sin embargo la contaminación por bacterias, con el fin de obtener un dializado lo más libre posible de -- bacterias y/o evitar la descomposición del líquido a dializar, y por dicha razón es necesario un tratamiento aséptico. Se puede contra--

25 rrestar la contaminación por bacterias mediante mediante adición de agentes de conservación, pero de esta manera se perjudican en muchos casos las sustancias activas y en algunos casos se purifica incluso el dializado, pudiendo originarse aún otros efectos secundarios indeseables. La realización de una diálisis sin adición de agentes de

30 conservación a condiciones asépticas exige considerable trabajo cuando se adoptan las medidas corrientes de esterilización. Una diálisis del tipo mencionado al principio incluso sin agente de conservación y sin este empleo de trabajo esto es el objeto de la invención.--

La invención setá caracterizada por el hecho de que el lí

35 quido a dializar es enfriado hasta temperaturas inferiores a los $+ 4^{\circ}\text{C}$ con exepción de la capa límite activa del líquido a dializar con tigua a la membrana de diálisis, cuya capa limite es calentada hasta temperaturas superiores de $+ 4^{\circ}\text{D}$. La invención aprovecha la circunstancia de que por debajo de $+ 4^{\circ}\text{C}$ no puede esperarse el desarro

40 llo de bacterias en volúmenes importantes. A temperaturas inferiores a los $+ 4^{\circ}\text{C}$ empero queda frenada muy considerablemente la velocidad de diálisis, y si se deseara efectuar a esta temperatura la diálisis se debería emplear para ello tiempos muy largos. Esto sin embargo -- tiene en cuenta la invención mediante el aumento espacial de la tem

45 peratura en la capa limite activa. Se ha demostrado pues que, en -- cuanto se refería al movimiento molecular de Brown, éste rigo para

406723

- 3. -

15



la velocidad de la dialisis solamente en un área de capa límite muy estrecha, la tal llamada capa límite activa, y en esta capa límite activa es aumentada por una mayor temperatura aplicada el movimiento molecular en sentido de un aumento de la dialisis. Por cierto --
50 exige el procedimiento inventivo además un consumo de refrigeración pero referido al volumen de producción de dializado, no en absoluto en tal grado como si se refrigerara además la capa límite activa, -- porque la dialisis inventiva se desarrolla en relación con ello mucho más rápidamente. En dicha estrecha area de la capa límite no se suprime entonces naturalmente por completo el crecimiento de bacterias, pero, puesto que esto se refiere sólo a una parte en volumen muy reducido de todo líquido a dializar, puede reducirse mediante el procedimiento inventivo, visto en su totalidad el desarrollo de las
55 bacterias considerablemente, siendo por lo demás igual el desarrollo de la dialisis. El dializado está sometido pues a la contaminación -- por bacterias en menor grado que el líquido a dializar, pero en muchos casos es necesario también para el dializado un tratamiento -- aséptico. En tal caso puede separarse el dializado continuamente de --
60 una manera rápida y seguir tratándolo asépticamente, por ejemplo -- fintrándolo asépticamente. Sin embargo si se desea tratar además -- asépticamente el dializado durante la diálisis puede procederse correspondientemente también en el lado del dializado de tal manera -- que se enfríe el dializado, con excepción de la capa límite situada
70 inmediatamente contigua a la membrana de dialisis, hasta temperaturas inferiores a los + 4°C.--

En las áreas de capa límite calentadas podría tener lugar eventualmente un creciente insignificante de bacterias, en especial cuando las partes de líquido que llegan a esta área de capa límite
75 calentada no son intercambiadas suficientemente rápido por caída de la dialisis. Un perfeccionamiento de la invención que tiene por objeto suprimir ampliamente el crecimiento de bacterias, incluso en --

el area de la capa limite, está caract. por el hecho de que el líquido a dializar y/o el líquido dializador, es circulado o removido respectivamente continuamente, de modo que las partes componentes de -
80 los referidos líquidos pueden mantenerse solo por poco tiempo en la capa límite calentada hasta temperaturas superiores a los $\pm 4^{\circ}\text{C}$. El área de la capa límite tiene según invención sólo una anchura de pocos milímetros, preferentemente, de 1 hasta 30 milímetros.-

85 En el líquido a dializar tiene pues lugar descenso de temperatura en el camino hacia la membrana dializadora. Dicho descenso puede provocarse por refrigeración local y calentamiento local del líquido a dializar. Mucho más sencillo es sin embargo y además fácilmente realizable para muchos casos de aplicación, cuando el calentamiento de la capa límite activa del líquido a dializar se efectúa
90 por transmisión de calor de convección procedente del dializado. Esto puede hacerse en el caso más simple de tal manera que se refrigera el líquido a dializar, calentándose el dializado. Entonces se presenta en el área límite un salto térmico que con la elección adecuada de las temperaturas iniciales hacen posible las condiciones térmicas en el lado de la cámara dializadora que propone la invención.
95

Otro objeto de la invención consiste en la realización de un dializador de tal manera que con el consumo y la estructuralo -- sencillo posible se adapta a realizar el procedimiento según invención. La invención parte en ello de un dializador con un recipiente
100 en el que está prevista una membrana de dialisis semipermeable que en el interior del recipiente separa una cámara dializadora de una cámara de dializado.-

Una primera solución está caracterizada por el hecho de -
105 que a la cámara dializadora va acoplada una instalación de circulación con un dispositivo calefactor. En dicha solución se efectúa el calentamiento de la capa límite del líquido a dializar necesario para la dialisis por calor de convección procedente del dializado. Para que se presenten en este proceso las temperaturas deseadas, pue-

406723



- 5 -

110 de regularse las mismas en las instalaciones de calefacción y refri-
geración de tal manera que estas calientasn o refrigeran más o me-
nos intensamente.-

115 Una segunda solución está caracterizada por el hecho de -
que en la cámara dializadora está dispuestas los elementos refrige-
rantes de una instalación refrigeradora y además entre estos por un
lado y la membrana de dialisis por otro lado, unos elementos cale-
factores de una instalación calefactora.-

120 Dicha solución está perfeccionada preferentemente cuando -
se desea además en el lado del dializador un tratamiento aseptico,
de tal manera que en la cámara de dializado están alojados elementos
refrigerantes de una instalación refrigeradora.-

125 Una tercera solución está caracterizada por el hecho de -
en la cámara dializadora están alojados unos elementos refrigerantes
de una instalación refrigeradora y en la cámara del dializado unos
elementos calefactores de una instalación calentadora. En dicha so-
lución tiene lugar, como además en la primera, el calentamiento de
la capa limite activa por calor convección desde el lado del dializa-
do. Un perfeccionamiento que permite un salto térmico especialmente
acusado en el area de la membrana con empleo de trabajo relativamen-
130 te reducido, está caracterizado por el hecho de que los elementos -
calefactores y los elementos refrigerantes están alojados en ambas
cámaras cada vez en aquel area de la camara que limite directamente
a la membrana de dialisis.-

135 La invención puede ser realizada con construcciones de --
dializador de tipo conocido, solamente cuando se procura el que pue-
dan regularse las condiciones térmicas antes indicadas mediante ca-
lentamiento y refrigeración. Sin embargo se prefiere una realización
que está caracterizada por el hecho de que el recipiente dializador
es cilindrico y que la membrana de diálisis está formada coaxialmen-
140 al mismo como la superficie lateral cilindrica. En dicha realización



es posible reducir el volumen total de la cámara dializadora sin reducción de la membrana dializadora, de modo que todo el volumen del líquido a dializar expuesto a la contaminación por bacterias, es limitado desde un principio de tal manera que el espacio interior es la cámara dializadora, estando previsto concéntricamente dentro de la cámara dializadora un cuerpo de desplazamiento.-

Otro objeto de la invención es una sustancia activa que se obtiene por la dialisis de una suspensión preferentemente desintegrada tripticamente de tejido de bazo embrional molido y/o de parte de nutrición molido de tejido de placenta según la invención y reducción siguiente y preferentemente liofilización del dializado. Tal sustancia activa origina un altamente significativo de una producción organoespecífica de hormonas en sentido de un rejuvenecimiento.-

La invención es descrita ahora más concretamente con ayuda del plano anexo y algunos ejemplos, mostrando;

fig. 1A. un primer ejemplo de realización de un dializador; Fig. 1B un diagrama de temperatura para ello;

fig.,2A. un segundo ejemplo de realización de un dializador; Fig.2B un diagrama de temperatura, para ello;

fig. 3A. un tercer ejemplo de realización de un dializador; Fig.3B un diagrama de temperatura para ello;

fig. 4A. un cuarto ejemplo de realización de un dializador; Fig. 4B un diagrama de temperatura para ello.-

En figura 1A está señalado con 1 un recipiente de dialisis que por una membrana 3 tendida en un marco 2 está dividido en dos cámaras, es decir la cámara dializadora 4 y la cámara de dializado 5, y puede ser cerrado por una tapa 6. Con 7 está señalado un dispositivo de circulación y de refrigeración, y con 8 un dispositivo de circulación y de calentamiento. Los dos dispositivos 7 y 8 comunican a través de tuberías 9 hasta 12 con las cámaras 4 y 5 respectivamente.

406723

- 7 -



175 Durante el proceso es introducida en la cámara dializadora 4 como líquido 13 que se ha de dializar una suspensión aséptica por ejemplo -- suspensión acuosa de sustancias embrionales y/o sustancias de placenta molidas, dándose agua aséptica 14 como líquido dializador a la cámara de dializado, cerrándose entonces el recipiente a condiciones -- asépticas con la tapa 6. El líquido que se ha de dializar es mantenido aséptico por el hecho de que ya durante su preparación el mismo es mantenido por debajo de $+ 4^{\circ}\text{C}$. El mismo es enfriado hasta menos de -
180 $+ 4^{\circ}\text{C}$, vertido y mantenido inmediatamente después a temperaturas inferiores a los $+ 4^{\circ}\text{C}$, por ejemplo a temperatura de $+ 2^{\circ}\text{C}$. por el dispositivo de refrigeración y circulación 7. El líquido dializador es calentado mediante el dispositivo de calentamiento y circulación 8 hasta $+ 25^{\circ}\text{C}$ de modo que resulta el desarrollo térmico indicado en la -
185 figura 1B, con un salto térmico en el area de la membrana 3. Como se deduce de figura 1B, se calienta por la transmisión térmica un area de la capa límite 23 del líquido que se ha de dializar, es decir el - area de la capa límite activa, hasta una temperatura de hasta $+ 10^{\circ}\text{C}$, de modo que en esta área límite activa tiene lugar un elevado movimiento molucular de Brown, como se desea para una diálisis.-
190

Según figura 2 está señalado con 20 un recipiente de diálisis, con 21 una membrana, con 22 una tapa, con 15 la cámara dializadora, y con 16 la cámara de dializado. En la cámara dializadora 15 -
195 sumergen elementos refrigerantes 17, de un dispositivo refrigerador - y en la cámara de dializado unos elementos refrigerantes 18 de otro o del mismo dispositivo refrigerador. Los dos elementos refrigerantes, 17 y 18 refrigeran los líquidos hasta una temperatura inferior a los $+ 4^{\circ}\text{C}$. Además sumergen en la cámara dializadora 15 elementos calefactores 19, de un dispositivo calentador, los que sin embargo -
200 se extienden solo sobre el area de la capa límite activa 24 y están dispuestos entre los elementos refrigerantes 17, y por un lado y la membrana 21 por otro lado. El desarrollo de temperatura o térmico - que se alcanza durante el proceso con los citados elementos cale-

406723

- 8 -

15 SEP 1972



factores y refrigerantes está indicado en figura 2B. Según figura
205 2B el líquido a dializar y el dializado están refrigerados hasta -
por debajo de los $+ 4^{\circ}\text{C}$ con excepción de un arco límite activa es-
trecha en el lado del líquido a dializar y de un area límite más an-
cha en el lado del dializado motivada por el dispositivo retranquea-
do de los elementos refrigerantes 18. En las dos áreas límites la
210 temperatura alcanza $+ 25^{\circ}\text{C}$ max. Tanto con 50 como con 51 está seña-
lada un agitador uno para el líquido existente en la cámara diali-
zadora 15 y una para el líquido existente en la cámara de dializado
16.-

Con 60 está señalada una tubuladura de admisión que desem-
215 boca en la cámara dializadora 15, con 61 una tubuladura de salida
que sale de la cámara dializadora 15, con 62 una tubuladura de ad-
misión que desemboca en la cámara de dializado 16 y con 63 una tu-
buladura de evacuación de parte de la cámara de dializado 16. Estas
tubuladuras sirven para efectuar la dialisis en procedimiento con-
220 tinuo de tal manera que a través de la tubuladura de admisión 60 -
es suministrado continuamente líquido a dializar, siendo evacuado
el líquido separado por dialización continuamente por la tubuladura
61 de evacuación, mientras que es suministrado a través de la tubu-
ladura 62 constantemente líquido dializador, siendo extraído el dia-
225 lizado por la tubuladura de evacuación 63.-

En el ejemplo de realización ilustrado en figura 3 el re-
cipiente está señalado con 30, la tapa con 31, la membrana dializado
ra con 32, la cámara dializadora con 33 y la cámara de dializado -
con 34. Tanto el nº 52 como el 53 señala cada uno un agitador, uno
230 para el líquido existente en la cámara dializadora 33 y otro para
el líquido en la cámara del dializado 34. En la cámara dializadora
sumergen elementos refrigerantes 35 de un dispositivo refrigerador
y en la cámara del dializado elementos calefactores 36 de un dispo-
sitivo calentador. Los elementos refrigerantes y calentadores es---

406723

- 9 -



235 tan dispuestos sólo en la proximidad inmediata de la membrana 32 y
son accionados de tal manera que resulta un desarrollo de temperatu
ra como indicado en figura 3B. El descenso de temperatura en el la-
do del dializado hacia el exterior y la elevación de la temperatura
en el lado dializador hacia el exterior está condicionado por la tem
240 peratura ambiente que es de aproximadamente $\pm 18^{\circ}\text{C}$.-

Mientras que en los ejemplos de realización descritos has
ta el presente, el recipiente dializador 1, 20 y 30 respectivamente,
tiene sección rectangular o circular o de otra forma, en el ejemplo
de realización ilustrado, en figura 4 el recipiente dializador 40
245 ilustrado en planta tiene sección circular, estando tendida la mem-
brana de dialisis 41 en forma de camisa cilindrica coaxialmente a
la misma, de modo que resultan un espacio exterior 42 y un espacio
interior 43. El espacio exterior 42 es una cámara del dializado y el
espacio interior 43 es cámara dializadora. El volumen de la cámara
250 dializadora está reducido por un cuerpo de relleno 44 embutido co-
axialmente. Con 54 y 55 está señalado cada vez un agitador; uno pa-
ra el líquido existente en la cámara de dializado y uno para el lí-
quido existente en la cámara dializadora. Con 45 están señalados ele
mentos calefactores de un dispositivo de calentamiento, con 46 ele
255 mentos refrigerantes de un dispositivo refrigerador los que, corres
pondiente al ejemplo de realización de figura 3, están dispuestos -
muy proximo a lo largo de la membrana 41, de modo que resulta a la
altura de la flecha 49 un desarrollo de temperatura conforme a figu
ra 4B, oscilando nuevamente la temperatura del líquido 47 a dializar
260 dentro de la cámara dializadora por debajo de $\pm 4^{\circ}\text{C}$, con excepción
de un estrecho área 48 de capa límite activa, donde motivado por el
calor de convección, la misma, aumentada por el dializador, es ma--
yor, hasta los $\pm 15^{\circ}\text{C}$ aproximadamente. El recipiente dializador se-
gún fig. 4A puede ser cerrado como los demás.-

265 En lugar de los agitadores 50 - 55 o adicionalmente a ellos



puoden preverse dispositivos de circulación que, correspondiente al ejemplo de realización según figura 1, bombean en circulación o hacen circular constantemente el líquido tratado.-

270 Las membranas 3,12,32 y 41 son membranas de dialisis semi permeables cuyo tamaño de pasos situado en el campo de los tamaños de las moléculas o macromoléculas puede ser elegido en cada caso de manera distinta conforme la dialisis que se ha de realizar.-

275 Todos los ejemplos de realización pueden ser explotados - tanto discontinuamente como continuamente. En los ejemplos de realización según las figuras 1A, 3A, y 4A se aplican para el proceso -- continuo además tubuladuras de admisión y evacuación, correspondien- te a las tubuladuras 60 hasta 63 de figura 2A. Tanto en la marcha - intermitente como en la continúa el proceso se desarrolla de tal ma- nera que el nivel de líquido es igual tanto en la cámara del dializa- do como en la cámara dializadora, de modo que las presiones ejerci- das por estos líquidos sobre las membranas se compensan mutuamente.

280 La invención hace posible dializar a condiciones asépti- cas suspensiones que fomentan el crecimiento de bacterias, sin que tengan que tomarse para ello las costosas medidas de las corrientes condiciones asépticas de tal manera que, se evita el crecimiento de bacterias mediante refrigeración hasta por debajo de los $\pm 4^{\circ}\text{C}$ en el líquido propenso a ello el cual se ha de dializar, y esto de tal manera que por ello no es reducida esencialmente la velocidad de diá- lisis. Para muchos casos de aplicación puede ser suficientes estas 285 simples condiciones asepticas, no siendo necesaria la aplicación de sustancias conservantes y otras medidas de esterilización. Esto es ventajoso en especial cuando se tratan suspensiones que favorecen en alto grado un crecimiento de bacterias, como ocurre por ejemplo en suspensiones de sustancias embrionales y sustancias de placenta mo- lidas, Tales suspensiones contienen empero, como se ha demostrado - 290 la experiencia, unas sustancias activas importantísimas para la to-

406723

- 11 -



rapéutica, las que pueden extraerse de este modo por diálisis de las suspensiones y el hecho de que, debido al procedimiento según invención puede operarse sin uso de agentes de conservación, más bien es por primera vez posible obtener estas sustancias activas aisladas - en su forma original activa. Estas sustancias activas pierden, como han mostrado unos tests clínicos, parcialmente en eficacia, cuando no se las tratan con un cuidado extraordinario, y en la aplicación de agentes de conservación u otras medidas para el tratamiento aséptico no puede garantizarse, como ha demostrado la experiencia, el tratamiento con el cuidado necesario y con esfuerzos y gastos asmisibles.-

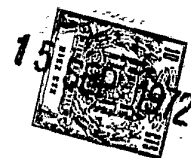
Las sustancias activas que se han de obtener pasan mediante la diálisis desde la suspensión, que es introducida como líquido a dializar en el dializador, al líquido dializador por ejemplo agua aséptica, el que puede ser reducido entonces en cantidad para la aplicación intravenosa o de otra forma de las sustancias activas.

Ejemplo 1ª

40 litros de agua libre de pirogeno son enfriados hasta aproximadamente + 2°C. A dicha agua se añaden 20 kilos de tejidos de bazo embrional de oveja previamente triturados, moliéndose la mezcla finalmente hasta obtener una suspensión coloidodispersa, siguiendo refrigerándose constantemente a por lo menos + 2°C.-

Esta suspensión enfriada hasta + 2°C es vertida como líquido 13 a dializar en la cámara dializadora 4 del dializador según figura 1A. Como líquido dializador se entran 200 litros de agua libre de pirogeno junto con 15 litros de etanol en la cámara de dializado 5. La membrana 3 es una membrana de celulosa semipermeable con tamaño de pasos para pesos moleculares hasta 5.000.-

La cámara dializadora 4 contiene en la forma de realización empleada del dializado 70 litros y la cámara de dializado 250 litros. El nivel del líquido es igual en ambas cámaras 4 y 5, cubriendo cada vez 0,3 m² de superficie de la membrana 3. El caudal -



330 del dispositivo de circulación y refrigeración 7 está ajustado a 10--
litros por hora. El caudal del dispositivo de circulación y calenta
miento 8 está ajustado a 50 litros por hora. La capacidad refrigeta
dora del dispositivo de circulación y refrigeración 7 y la capaci
dad de calentamiento del dispositivo de circulación y calentamiento
335 8 están regulados de tal manera que resulta el desarrollo de la tem
peratura indicado en figura 1B, siendo el area de capa límite de --
23,2 cm de ancho.--

Después de un proceso contínuo de 72 horas la suspensión
que se ha de dializar es desechada y secado el contenido de la cá
340 mara dializadora en forma de dializado, filtrando asépticamente y -
reducido por evaporación al vacío técnico a $\pm 40^{\circ}\text{C}$ hasta un residuo
seco de 75 mg/ml, liofilizándose a continuación el residuo.--

El residuo seco así obtenido puede ser suministrado para
la terapia humana tanto como sustancia seca por vía bucal e inyec
345 tado disuelto en agua asépticamente libre de pirogeno.--

Ejemplo 2º

En 20 litros de agua libre de pirogeno son introducidos 10 kilos de
tejido de bazo embrional triturados previamente y 10 kilos de par--
tes nutritivas de tejido de placenta de oveja, siendo molida la mez
350 cla finamente hasta un tamaño de grano de 0,5 mm max. Una vez añadi
do 40 gr. de tripsina (20.000 unidades por gr) la mezcla es calenta
da, removiéndola constantemente durante 3,5 por horas, hasta $\pm 37^{\circ}\text{C}$.
Para la neutralización de los aminoácidos liberados por la desiste
gración triptica se consumen 1,2 litros de trietilamina. La suspen
355 sión originada de color marrón es enfriada, removiéndosela, hasta -
 $\pm 2^{\circ}\text{C}$, filtrada y luego tratada como en el ejemplo 1º como líquido
13 a dializar.--

Ejemplo 3º. En 40 litros de agua libre de pirogeno se intro
ducen 20 kilos de partes nutritivas del tejido de placenta de vaca
360 triturados previamente y la mezcla es molida finamente hasta un ta
maño de grano de 0,5 mm max. Una vez añadidos 40 gr de tripsina - -

406723 - 13 -



(20.000 unidades por gramo) la mezcla es calentada removiéndola --
constantemente durante 3,5 horas hasta \pm 37°C. Para la neutraliza-
ción de los aminoácidos liberados por la desintegración triptica -
365 se consumen 1,2 litros de trietilamina. La suspensión producida de
color marrón es refrigerada, removiéndoseala, hasta \pm 2°C, filtrada,
y luego tratada como en el ejemplo 1ª como líquido 13 a dializar.-

Acción terapéutica- Ejemplo 4ª

Para una terapéutica con el residuo seco obtenido conforme ejemplo
370 1,2 o 3ª son suministrados como dosis para adultos 3 veces al día
una dosis individual de 3mg cada una por vía bucal o sobre la len-
gua o dos veces al día 2 ampollas cada una de 3 mg de peso en seco.
Después de una duración de 30 días de tal terapéutica se observan
los siguientes efectos:

375 Aumento altamente significativo de una producción organoes
pecíficas de hormonas en sentido de un rejuvenecimiento. Dicho efec
to es nuevo y no debe comparárselo con una sustitución de hormonas
generalmente corriente. Se llega a producirse una verdadera estimu
lación de las glándulas hermonales, reducción del colesterol sangui
380 neo, efecto anabolizante de albumina, aumento del valor hematocrí-
to, aumento de la resistencia a infecciones. Modificación altamente
significante del parámetro psíquico: Aumento de la frecuencia y vitali
dad eliminación de irritaciones interiores, de estados de angustia
mejoras del humor, aumento de la actividad y mejora de la memoria.

385 Ejemplo 5ª Para un tratamiento dermatológico externo de ulcera por
de cubito (ulcus cruris o Ulcus decubitalis) se produce un unguen-
to de un gel terapéuticamente neutro y adecuado como vía de desli-
zamiento para la reabsorción percutánea, en el que estan introduci
dos por removido 5 hasta 50 mg (miligramos) sobre cada 100 gr (gra
390 mos) de residuo seco obtenido conforme ejemplo 1ª, 2ª o 3ª. 1 hasta
5 gramos de dicho unguento son aplicados una vez al día a una ulce
ra contánea existente. Después de una duración de 3 hasta 4 sema--
nas de tal tratamiento se observaban los siguientes efectos:

406723

- 14 -



395 Una formación evidente de nuevos tejidos de granulación
y una eliminación evidente de los defectos cutáneos. Esta observa-
ción se hacia incluso en el tratamiento de las llamadas úlceras cu-
táneas que antes de este tratamiento fueron tratadas con medios co-
nocidos durante meses sin éxito alguno.

400 Ejemplo 6º Para un tratamiento dermatológico externo de epidermis se
nil en la cara con tez sejado y turgor cutáneo y comienzo de la for-
mación de arrugas, se fabrica un unguento de agua y aceite terapeú-
ticamente neutro en el que estan introducidos por removido 5 hasta
50 mgr, sobre cada 100 gr de residuo seco obtenido conforme ejem--
plos 1, 2 o 3º. 1 hasta 5 gr de dicho unguento son aplicados bien -
405 distribuidos a la cara una vez al dia. Despues de una duración de
3 Hasta 4 semanas de tal tratamiento se observaban las siguientes-
efectos: Unaepidermis evidentemente tersa, mejora de la vasculari-
zación y mejora de la turgencia y del tono cutáneo.-

410 Descrita suficientemente la naturaleza y alcance de la -
presente invención se hace constar que en la misma podran ser varia-
bles los materiales y dimensiones, y en general aquellos otros de-
talles accesorios o secundarios que no alteren, cambian, ni modifi-
quen la esencialidad propuesta.-

415 Los terminos en que queda redactada esta memoria son cier-
tos y fiel reflejo del objeto descrito, debiendose interpretar en
un sentido mas amplio y nunca en forma limitativa.-

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de la propia y nueva invención la propiedad y ex-
plotación exclusiva de:

420 1ª.- Procedimiento y aparato para la dialisis de suspensiones pro-
cedentes de tejido animal embrional y/o tejido de placenta molido
o analogo; molido bajo tratamiento aséptico para la obtención de -
sustancias activas terapéuticas o analogo de la suspensión caract.
porque el líquido que se ha de dializar es enfriado hasta temperatu

406723 - 15 -



425 ras inferiores a los $\pm 4^{\circ}\text{C}$ con excepción de la capa límite del líquido a dializar que linda inmediatamente con la membrana de dialisis, cuya capa límite es calentada hasta temperaturas superiores a los $\pm 4^{\circ}\text{C}$.-

430 2ª.- Procedimiento y aparato para la dialisis de suspensiones procedentes de tejido animal embrional y/o tejido de placenta molido o análogo; según reiv. 1ª caract. porque el dializado, excepto la capa límite lindante inmediatamente a la membrana de dialisis, es enfriado hasta temperaturas inferiores a los $\pm 4^{\circ}\text{C}$.-

435 3ª.- Procedimiento y aparato para la dialisis de suspensiones procedentes de tejido animal embrional y/o tejido de placenta molido o análogo; según reiv. 1ª o 2ª caract. porque el líquido a dializar y/o el líquido dializador es circulado o removido respectivamente constantemente, de modo que las partes componentes de los líquidos afectados puedan mantenerse sólo poco tiempo en la capa límite calentada hasta temperaturas superiores a los $\pm 4^{\circ}\text{C}$.-

440 4ª.- Procedimiento y aparato para la dialisis de suspensiones procedentes de tejido animal embrional y/o tejido de placenta molido o análogo; según reiv. 1ª caract. porque el calentamiento de la capa límite activa del líquido a dializar se efectúa mediante la transmisión de calor de convección desde el líquido dializador.-

445 5ª.- Procedimiento y aparato para la dialisis de suspensiones procedentes de tejidos animal embrional y/o tejido de placenta molido o análogo; con un recipiente dializador en que está prevista una membrana de dialisis semipermeable que en el interior del recipiente separa una cámara dializadora de una cámara de dializado, para la realización de este procedimiento, según invención; seg. reiv. anteriores caract. porque a la cámara dializadora va acoplado un sistema de circulación con un dispositivo de refrigeración y a la cámara de dializado un sistema de circulación con un dispositivo calentador.

450 6ª.- Procedimiento y aparato para la dialisis de suspensiones procedentes de tejidos animal embrional y/o tejido de placenta molido o análogo; según reiv. anteriores caract. porque el líquido a dializar y/o el líquido dializador es circulado o removido respectivamente constantemente, de modo que las partes componentes de los líquidos afectados puedan mantenerse sólo poco tiempo en la capa límite calentada hasta temperaturas superiores a los $\pm 4^{\circ}\text{C}$.-

455 6ª.- Procedimiento y aparato para la dialisis de suspensiones procedentes de tejidos animal embrional y/o tejido de placenta molido o análogo; según reiv. anteriores caract. porque el líquido a dializar y/o el líquido dializador es circulado o removido respectivamente constantemente, de modo que las partes componentes de los líquidos afectados puedan mantenerse sólo poco tiempo en la capa límite calentada hasta temperaturas superiores a los $\pm 4^{\circ}\text{C}$.-

406723

- 16 -



460 dentes de tejido animal embrional y/o tejido de placenta molido o analogo; según reiv. 1ª hasta 4ª caract. por estar dispuestos en la cámara dializadora unos elementos refrigerantes de un dispositivo de refrigeración y además entre este por un lado y la membrana dializadora por otro lado unos elementos calefactores de un dispositivo calentador.-

465 7ª.- Procedimiento y aparato para la dialisis de suspensiones procedentes de tejido animal embrional y/o tejido de placenta molido o análogo; según reiv. 6ª caract. por estar alojados en la cámara de dializado elementos refrigerantes de un dispositivo de refrigeración.-

470 8ª.- Procedimiento y aparato para la dialisis de suspensiones procedentes de tejido animal embrional y/o tejido de placenta molido o analogo; según reiv. 1ª hasta 4ª caract. por estar dispuestos en la cámara dializadora elementos refrigerantes de un dispositivo refrigerador y en la cámara de dializado unos elementos calefactores de un dispositivo de calentamiento.-

475 9ª.- Procedimiento y aparato para la dialisis de suspensiones procedentes de tejido animal embrional y/o tejido de placenta molido o análogo; según reiv. 8ª caract. porque los elementos calentadores y refrigeradores están alojados respectivamente en ambas cámaras y cada vez en aquella área de la cámara que linda inmediatamente con la membrana de dialisis.-

480 10ª.- Procedimiento y aparato para la dialisis de suspensiones procedentes de tejido animal embrional y/o tejido de placenta molido o analogo; según reiv. 5ª hasta 9ª caract. porque el recipiente dializador tiene forma cilíndrica estando realizadas las membranas de dialisis coaxialmente a dichos recipientes en forma de superficie de camisa de un cilindro.-

485 11ª.- Procedimiento y aparato para la dialisis de suspensiones procedentes de tejido animal embrional y/o tejido de placenta molido

406723

- 17 -



o analogo; según reiv. 10ª caract. porque el espacio interior es la cámara dializadora, estando previsto concéntricamente dentro de la cámara un cuerpo de desplazamiento.-

490 12ª.- Procedimiento y aparato para la dialisis de suspensiones procedentes de tejido animal embrional y/o tejido de placenta molido o análogo; según una de las reiv. 5ª hasta 11ª caract. por estar previsto un dispositivo agitador o de circulación que actúa en la cámara dializadora y/o en la cámara de dializado.-

495 13ª.- Procedimiento y aparato para la dialisis de suspensiones procedentes de tejido animal embrional y/o tejido de placenta molido o analogo; según reiv. anterior caract. porque la sustancia activa es obtenida por la dialisis de una suspensión de tejido de bazo embrional molido y/o de parte nutritiva de tejido de placenta molida y el
500 concentrado del dializado a continuación.-

14ª.- Procedimiento y aparato para la dialisis de suspensiones procedentes de tejido animal embrional y/o tejido de placenta molido o analogo; según una de las reiv. anteriores caract. porque la sustancia activa es obtenida por la dialisis de una suspensión trópticamente -
505 desintegrada de tejido de bazo embrional molido y/o de parte nutritiva de tejido de placenta molida y el concentrado del dializado a continuación.-

15ª.- Procedimiento y aparato para la dialisis de suspensiones procedentes de tejido animal embrional y/o tejido de placenta molido o análogo; según las reiv. anteriores caract. porque la sustancia activa es obtenida por la dialisis de una suspensión trópticamente desintegrada de tejido de bazo embrional molido y/o de parte nutritiva de tejido de placenta molida y el concentrado y liofilizado del diali
510 zado a continuación.-

16ª.- "PROCEDIMIENTO Y APARATO PARA LA DIALISIS DE SUSPENSIONES PROCEDENTES DE TEJIDO ANIMAL EMBRIONAL Y/O TEJIDO DE PLACENTA MOLIDO O ANALOGO".-

406723 - 18 -

15

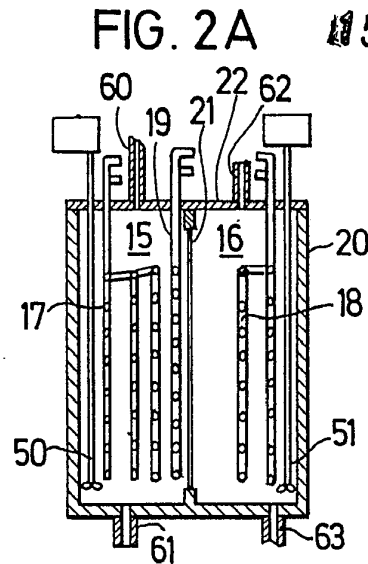
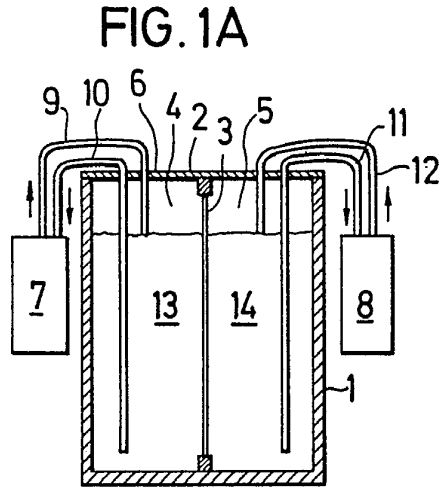


Consta la presente memoria descriptiva de dieciocho hojas numeradas y mecanografiadas por una sola cara, a las que se les acompaña un plano para su mejor comprensión.-

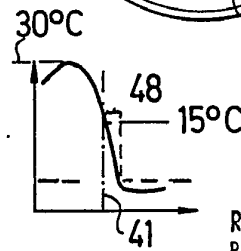
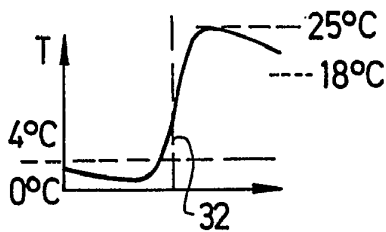
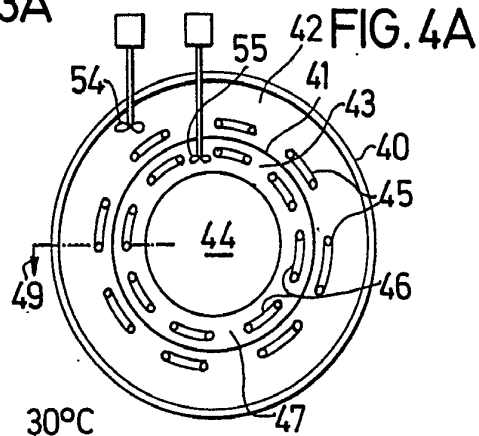
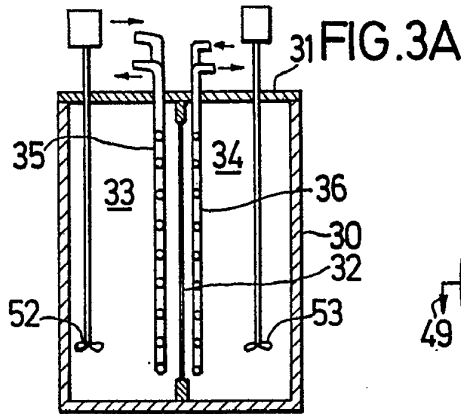
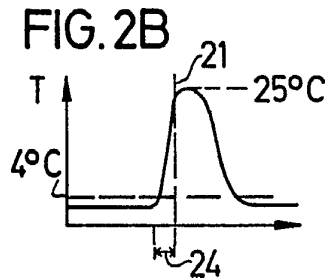
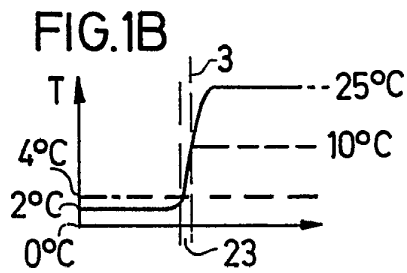
Madrid, 15 SEP. 1972

RODOLFO DE LA TORRE
P. P.

Emilio García Arizaaga



15 SEP 1972



15 SEP 1972

RODOLFO DE LA TORRE
P. P.

Emilio García Anteaaga

ESCALA VARIABLE