



1952

206147

P-10.504

16612/R, 18285

- 5 NOV. 1952

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar

206147

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

en

España

por VEINTE años

a nombre de ROSKILDE MEDICAL COMPANY LTD., entidad danesa
establecida en Roskilde, Dinamarca. por:

"PROCESO PARA LA FABRICACION DE PRODUC-
TOS PARCIALMENTE DEPOLIMERIZADOS DE
DEXTRANA"



206147

Ya es conocido que se puede depolimerizar parcialmente la dextrana, tratando con ácidos, álcalia o enzimas, disoluciones acuosas de este hidrato de carbono. Esta depolimerización tiene el carácter de una hidrólisis, y las cortas cadenas de moléculas, formadas por la disociación, tienen a lo menos un residuo de glucosa reductora libre. Es sabido que, por un procedimiento hidrolítico, se puede producir dextrana parcialmente depolimerizada, que se presta para su empleo en la preparación de, por ejemplo, un sucedáneo de plasma sanguíneo, cuya dextrana debe tener un peso molecular de entre 20.000 y 300.000.

También es conocido que, sobre la base de polisacáridos, tales como goma arábiga y dextrana, se pueden preparar disoluciones aptas como sucedáneo de plasma sanguíneo, disolviéndose parcialmente en agua un polisacárido de un tamaño molecular conveniente hasta una concentración tal que la disolución, en cuanto a la presión coloidosmótica, concuerde con el plasma sanguíneo; a esta disolución se agrega una substancia cristaloida - sal común, por ejemplo - en una cantidad tal que la disolución resulte isotónica con el plasma sanguíneo. Asimismo se ha procurado preparar sucedáneos de plasma sanguíneo a base del empleo de otros compuestos que los polisacáridos, tales como polivinilalcohol y polivinilpirrolidón. Estas últimas substancias son sintéticas y ajenas al organismo.

Los polisacáridos (goma arábiga y los hidratos de carbono parcialmente hidrolizados: pectina, metilcelulosa y dextrana) propuestos anteriormente para la preparación de sucedáneos de plasma sanguíneo, tienen todos un grupo libre de aldehidos de sacarosa, y una parte de ellos tiene grupos libres de carboxilo. Este hidrato de carbono se almacena en ciertos órganos internos, por ejemplo el bazo y aún el hígado. Incluso el sucedáneo de plasma sanguíneo que hasta ahora se ha considerado como el mejor, es decir, la dextrana hidrolíticamente disociada, ha producido, a veces, ciertos efectos accesorios no deseados, que, al menos parcialmente, parecen poder atribuirse a grupos libres bioquímicamente reactivos en las moléculas de la dextrana (JACS 74 (1952) 2126-2127).



1952

Según la presente invención, el problema de producir un sucedáneo de plasma sanguíneo que reúna las exigencias de no ser ajeno al organismo y de no producir los efectos accesorios desfavorables que a veces resultan del empleo de la dextrana hidrolíticamente dissociada, puede solucionarse al preparar una disolución fisiológica de sal común o cualquier otra solución que se ha hecho isotónica a la sangre por medio de electrolitos, sustancias terapéuticas etc. y conteniendo glucósidos de glicerina u otros glucósidos de dextrana de un peso molecular conveniente, en una concentración tal que corresponda a la presión coloidosmótica del plasma sanguíneo. Los glucósidos preparados sobre la base de dextrana, en la forma indicada más adelante, según la presente invención, no tienen grupos de carboxilo, ni tampoco grupos libres de aldehidos de sacarosa, por lo que son menos susceptibles de reacción y más aptos para la preparación de sucedáneos de plasma sanguíneo que la dextrana conocida hasta ahora y extensamente empleada. Además, no tienen el carácter de ajenos o nocivos al organismo humano que distingue al polivinilalcohol, al polivinilpirrolidón, a la pectina y la goma arábica.

Los glucósidos de dextrana empleados según la presente invención, pueden obtenerse por la alcoholisis parcial de dextrana, calentando este hidrato de carbono junto con una sustancia orgánica conteniendo a lo menos un grupo de hidroxilo y esencialmente anhidra tal es como alcoholes mono- o polivalentes - por ejemplo, la glicerina-, eventualmente en presencia de otra sustancia que tenga una reacción catalítica sobre el proceso ácido fosfórico, por ejemplo-. Esta alcoholisis lleva consigo también una depolimerización de la dextrana. Puede seguirse la evolución de la reacción midiendo la viscosidad de muestras sacadas en diferentes épocas. Al proceder así, es útil calcular la viscosidad intrínseca $(\eta) = \lim_{c \rightarrow 0} \frac{\ln \eta_r}{c}$ donde η_r es la viscosidad relativa de la disolución y c la concentración en la solución, expresada en porcentaje, de la sustancia de un gran peso molecular. Adaptando convenientemente unos a otros (temperatura, catalizador y tiempo de reacción) al efectuar la alcoholisis, se pueden obtener glucósidos con todos los pesos moleculares deseados. Dichos glucósidos con pesos moleculares entre 20.000 y 300.000 se prestan, por ejemplo, a la preparación de un sucedáneo de plasma sanguíneo.

De una manera ya conocida, los glucósidos de la dextrana pueden fraccionarse o precipitarse en sus disoluciones por métodos tales como la cromatografía, la separación por contra-corriente, la precipitación parcial de las sales, de las alcoholes, de la

acetona etc. Por estos medios, se puede conseguir una fracción de los glucósidos con el peso molecular deseado para un objeto determinado.

Los glucósidos pueden purificarse ulteriormente, disolviéndolos en agua y tratándolos de nuevo por uno o varios de los métodos arriba mencionados. Naturalmente, las disoluciones de los glucósidos pueden purificarse también mediante una diálisis. De un modo general es necesario hacer las fracciones seleccionadas isotónicas al plasma sanguíneo antes de su aplicación, adicionando a sus soluciones sustancias conocidas en sí, para conseguir este fin.

Ejemplo 1. Una disolución al 10% de dextrana en glicerina anhidra, se calentó a 200°C. La viscosidad intrínseca (η) bajó así a 0,33 después de 30 minutos; a 0,24 después de 60 minutos y a 0,19 después de 90 minutos, lo que corresponde a los pesos moleculares 100.000, 75.000 y 60.000, respectivamente.

Ejemplo 2. Una disolución al 10% de dextrana en glicerina anhidra, se calentó a 220°C. La viscosidad intrínseca (η) descendió a 0,20 después de 30 minutos; a 0,14 después de 60 minutos y a 0,12 después de 120 minutos, lo que corresponde a los pesos moleculares 60.000, 45.000 y 35.000, respectivamente.

Ejemplo 3. Una disolución al 10% de dextrana en glicerina anhidra fué adicionada con ácido fosfórico concentrado hasta una cantidad tal, que la concentración del ácido en la disolución alcanzó el 0,20% en peso, después de que la disolución fué calentada a 150°C. La viscosidad intrínseca (η) bajó a 0,54 en 30 minutos; a 0,39 en 60 minutos y a 0,25 en 120 minutos, lo que corresponde a los pesos moleculares 170.000, 120.000 y 80.000 respectivamente.

Ejemplo 4. A una disolución al 10% de dextrana en glicerina anhidra le fué adicionado ácido fosfórico concentrado en una cantidad tal, que la concentración del ácido en la disolución alcanzó el 0,25% en peso, después de que la disolución fué calentada a 150°C. La viscosidad intrínseca (η) descendió a 0,30 en 30 minutos; a 0,17 en 60 minutos y a 0,10 en 120 minutos, lo que corresponde a los pesos moleculares 95.000, 55.000 y 30.000, respectivamente.

Ejemplo 5. A una disolución al 10% de dextrana en glicerina anhidra se añadió ácido fosfórico concentrado en una cantidad tal que la concentración del ácido en la solución alcanzó el 0,20% en peso, después de que la solución fué calentada hasta 150°C. durante tanto tiempo que la viscosidad intrínseca (η) bajó a 0,27. La mezcla fué aumentada con 4 partes



en volumen de glicerina y, en caliente, se anadió alcohol etílico absoluto hasta un contenido de alcohol del 33,3%, después de lo cual se dejó enfriar la mezcla. El precipitado obtenido de este modo fué separado de la disolución, lavado con alcohol y éter y, finalmente, secado. En la disolución acuosa, la fracción de glucósido de glicerina de dextrana así conseguida tenía una viscosidad intrínseca (η) = 0,53. Aumentando al 37,5% la concentración de alcohol en el resto de la mezcla de reacción, se obtuvo un precipitado de glucósido con la viscosidad intrínseca (η) = 0,37. Subiendo la concentración de alcohol al 41,2%, se consiguió un precipitado de glucósido con la viscosidad intrínseca (η) = 0,21. Las viscosidades intrínsecas (η) de la preparación, corresponden a los pesos moleculares 160.000, 110.000 y 61.000, respectivamente.

Ejemplo 6. A una disolución al 10% de dextrana en glicerina anhidra se le anadió ácido fosfórico concentrado en una cantidad tal que la concentración del ácido en la solución alcanzó el 0,2% en peso, después de que la disolución fué calentada hasta 150°C, durante tanto tiempo que la viscosidad intrínseca (η) bajó a 0,13. La mezcla fué aumentada con 4 partes en volumen de glicerina y, en caliente, se anadió alcohol etílico absoluto hasta un contenido de alcohol del 35,4%, dejándose enfriar a la temperatura ordinaria de una habitación. El precipitado así obtenido, fué separado, lavado con alcohol absoluto y éter y, por último, secado. En una disolución de agua, el glucósido así obtenido tenía la viscosidad intrínseca (η) = 0,31. Aumentando al 37,5% la concentración de alcohol en el resto de la mezcla de reacción, se precipitaron glucósidos con la viscosidad intrínseca (η) = 0,24. Aumentando posteriormente la concentración de alcohol al 39,4%, se precipitaron glucósidos con la viscosidad intrínseca (η) = 0,21. Aumentando finalmente la concentración de alcohol al 41,2%, se precipitaron glucósidos con la viscosidad intrínseca (η) = 0,17. Las viscosidades intrínsecas (η) de la preparación, corresponden a los pesos moleculares 100.000, 75.000, 65.000 y 55.000, respectivamente.

Ejemplo 7. A una disolución al 10% de dextrana en glicerina anhidra se le anadió ácido fosfórico concentrado, hasta una cantidad tal que la concentración del ácido en la solución alcanzó el 0,2% en peso, después de que la mezcla fué calentada a 150°C durante tanto tiempo que la viscosidad intrínseca (η) bajó a 0,13. La mezcla fué aumentada con 4 partes en volumen de agua, anadiéndose alcohol etílico absoluto hasta una concentración de alcohol del 43,3%, dejándose enfriar



a la temperatura ordinaria de una habitación. El precipitado así obtenido, fué separado, lavado con alcohol y éter y, finalmente, secado. La fracción de glucósidos conseguida de este modo, tenía en disolución acuosa la viscosidad intrínseca (η) = 0,29. Aumentando al 44,8% la concentración de alcohol en el resto de la mezcla de reacción, se precipitaron glucósidos con la viscosidad intrínseca (η) = 0,20; acrecentando al 46,3% la concentración de alcohol, se precipitaron glucósidos con la viscosidad intrínseca (η) = 0,18. Las viscosidades intrínsecas (η) de la preparación, corresponden a los pesos moleculares 90.000, 65.000 y 55.000, respectivamente.

Ejemplo 8. Una mezcla de homólogos polímeros de glucósidos de dextrana, los cuales se prepararon según uno de los ejemplos arriba mencionados, y cuyo peso molecular medio era de 65.000, fué disuelta en agua junto con cloruro de sodio, de modo que la mezcla contenía el 5,5% de glucósido de glicerina de dextrana y el 0,9% de clorure de sodio.

Ejemplo 9. A una disolución de dextrana en glicol anhidro se le añadió ácido fosfórico concentrado, hasta una cantidad tal que la concentración del ácido en la solución alcanzó el 0,20% en peso, después de que la solución fué calentada a 190°C., proceso por el cual el glicósido correspondiente fué formado.

Reivindicaciones.

1. Proceso de fabricación de productos parcialmente depolimerizados de dextrana, caracterizado en que la dextrana se somete a una alcoholisis en una substancia orgánica conteniendo a lo menos un grupo de hidróxilo, proceso por el cual se forman glucósidos.
2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado en que se emplea un disolvente de dextrana como substancia orgánica.
3. Proceso según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado en que se emplean alcoholes mono o polivalentes o sus derivados, como substancias orgánicas.
4. Proceso como el de la reivindicación 1, caracterizado en que se emplea glicerina o glicol anhidro como disolvente.
5. Proceso según las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, caracterizado en que el proceso es regulado por adición de un catalizador.
6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que los glucósidos se fraccionan de sus



disoluciones - eventualmente después de la adición de agua - por la cromatografía, por el proceso de separación mediante contra-corriente o por la precipitación mediante sales, alcoholes o acetona.

7. Proceso según una o varias de la reivindicaciones que anteceden, caracterizado en que se seleccionan fracciones de tal naturaleza que puedan emplearse como un sucedáneo de plasma sanguíneo, después de hacerlas isotónicas a la sangre por medios conocidos en sí.

8. Proceso para la fabricación de productos parcialmente depolimerizados de dextrana.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de seis hojas escritas por una sola cara.

Madrid,

- 5 NOV. 1952

P. A.

Alberto de Elzabury
Por Poder.