



223358

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE

PATENTE DE INVENCION

EN

ESPAÑA

por veinte años

a favor de **LABORATORIOS ZIMATA, S.A.**

con domicilio en **LISBOA (Portugal) Rua do Andaluz, 38**

de nacionalidad **Portuguesa.**

por **"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE PRODUCTOS DE DEXTRANA CON DIMENSIONES MOLECULARES CAPACES DE SUBSTITUIR, DESDE EL PUNTO DE VISTA ONCOTICO-OSMOTICO, AL PLASMA HUMANO"**

de la que es inventor, **Don Carlos Candido Coutinho.**



223358

Aunque la dextrana fuese conocida hace mucho tiempo, no obstante, solamente en 1874 fué descubierto el microorganismo a que se debe su producción: El "Leuconostoc Mesenteroides", y la primera preparación de dextrana no fué hecha antes de 1944 por GRONWALL e INGELMAN. Se trata de un polisacárido (un polímero de la glucosa), proveniente de la infección del azúcar de remolacha por microorganismos del género Leuconostoc, utilizándose la especie mesenteroides por no ser patogénico, que se desarrollan en un substrato de sacarosa y fosfato (HICK S 1951), produciendo dextrana por acción enzimática. Esta, de aspecto viscoso y magnitud molecular elevada (hasta 400.000), debe ser dividida hasta que dicha magnitud descienda al tamaño aproximado de la albúmina (aproximadamente 70.000), lo que se consigue hidrolizándola con un ácido mineral diluido, álcalis, o por la acción de enzimas.

La dextrana parcialmente degradada se fracciona por la acción precipitante del alcohol o de la acetona, precipitación que es hecha sucesivamente con soluciones del agente precipitador en concentraciones diferentes. De este modo se obtienen fracciones de dimensiones uniformes y valor equivalente, en poder onzótico y en viscosidad, al plasma humano.

Como la dextrana macro-molecular, o en bruto, es antígena, el fraccionamiento presenta también la ventaja de hacerla no antígena.

La presión coloidal-osmótica de la dextrana es sólo ligeramente superior a la del plasma humano, y des-



223358

arrolla, sin perjuicio, una buena acción hemodinámica. Experimentalmente, puede medirse esta acción por su demostrada capacidad para reponer, en sus niveles fisiológicos, las pérdidas sanguíneas y la presión arterial disminuida, debidas a "shock" hemorrágico o histamínico.

Durante las primeras 8-12 horas, los riñones eliminan del 20 al 25% de la cantidad administrada, porcentaje que corresponde a una fracción del peso molecular igual o inferior a 35.000 (BWEELL y colaboradores, 1949). Otra fracción = 25% es eliminada por el tubo digestivo (ENGSTRAND y colaboradores, 1950). Las restantes = 50% se depositan en el S. R. E., ignorándose por cuanto tiempo y que tipo de modificaciones histológicas provoca. Las curvas de eliminación urinaria varían según las dimensiones moleculares, de donde se concluye que para obtener los resultados deseados, las soluciones de dextrana deben contener moléculas de dimensiones cuidadosamente estudiadas. Además, si por un lado conviene que la droga sea eliminable, por otro conviene que se retenga durante un periodo lo suficientemente prolongado para permitir su acción terapéutica. El equilibrio entre estos dos principios depende del grado de fraccionamiento, o sea del porcentaje relativo de moléculas por encima de 38.000 y por debajo de 80.000, puesto que el valor medio de filtración está en razón inversa del peso molecular.

De lo dicho se deduce que, para obtener un mejor rendimiento y para conseguir productos de dimensiones

223358

5 AGO. 1950



moleculares cuyos valores se encuentren dentro de la zona indicada, es necesario perfeccionar las operaciones de despolimerización y precipitación fraccionada.

5 Los técnicos del Laboratorio Zimaia comprobaron que, durante la despolimerización, se conseguía mejor rendimiento cuando la hidrólisis de la dextrana bruta se hacía con ácidos o álcalis diluidos, pero manteniendo el recipiente, que debe ser de vidrio,
10 en un campo de radiofrecuencia, según el procedimiento descrito por el Dr. Domingos Filipe para la esterilización de soluciones coloides o suspensiones, y presentado en el XX Congreso Iuso-Español para el Progreso de las Ciencias, celebrado en 1.950.

15 Durante la precipitación fraccionada, se comprobó también que se obtenía mejor rendimiento utilizando como agente precipitador una mezcla de alcohol de 90% y de acetona, en fracciones variables según la fase de precipitación. De esta manera se consigue,
20 cuando los precipitantes alcanzan ciertas concentraciones, obtener fracciones de peso molecular más uniforme. Las primeras fracciones tienen pesos moleculares mayores y no interesan.

Esta acción del precipitante es acelerada por
25 variaciones de la temperatura que oscilan entre los 15°C. y los 30°C.

N O T A

Se reivindicán como propios y nuevos para que sean objeto de una Patente de Invención, en España,
30 por veinte años, los puntos siguientes:

223358 - 5 AG



5 1.- Procedimiento para la fabricación de productos de dextrana con dimensiones moleculares capaces de sustituir, desde el punto de vista oncótico-osmótico, al plasma humano, porque para despolimerizar la molécula de dextrana bruta por hidrólisis, empleando ácido sulfúrico o clorídrico y más especialmente ácido fosfórico y un álcalis diluidos, tal como hidróxido de sodio o de potasio, acelerada en un campo de radiofrecuencia.

10 2.- Procedimiento para la fabricación de productos de dextrana con dimensiones moleculares capaces de sustituir, desde el punto de vista oncótico-osmótico, al plasma humano, según la reivindicación 1, en el que la precipitación se consigue con una mezcla de alcohol y acetona comenzando por una
15 proporción de 1/3 de acetona y 2/3 de alcohol y terminando con 1/2 de acetona y 1/2 de alcohol, alcanzando las concentraciones de los precipitantes valores estudiados en cada fase de precipitación.

20 3.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE PRODUCTOS DE DEXTRANA CON DIMENSIONES MOLECULARES CAPACES DE SUSTITUIR, DESDE EL PUNTO DE VISTA ONCOTICO-OSMOTICO, AL PLASMA HUMANO.

25 Todo conforme se describe en la memoria que antecede y se reivindica en su Nota.

Esta memoria consta de cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 de Agosto de 1.955

LABORATORIOS ZIMAIA, LTDA=

ERNESTO ECHEMUNDO MONTOYA
P. P.