



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 445.175	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	13.2.76	

PATENTE DE INVENCIÓN

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO8B; AGAK	

54 TITULO DE LA INVENCIÓN
"UN METODO PARA LA FABRICACION DE UN DERIVADO DE POLISACARIDOS ABSORBIBLE POR LOS TEJIDOS DEL CUERPO".

71 SOLICITANTE (ES)
ARBROCK, INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
2500 Arbrock Boulevard, ARLINGTON, Texas, Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)
JOHN FRANCIS FOX; THOMAS WILLIAM ROYLANCE; y ANGUS CAMPBELL MAIR, todos ellos de nacionalidad británica.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

MP.

1 La presente invención se refiere a derivados
de polisacáridos superiores del tipo almidón y más parti-
cularmente a tales derivados para uso en cirugía y medici-
na general, que son absorbibles por los tejidos del cuer-
5 po e inofensivos para los mismos. Se pretende aplicar los
productos de la invención por ejemplo como lubricantes, co-
mo materiales de apresto para fibras textiles y como dilu-
yentes o vehículos, principalmente aunque no de manera
exclusiva, en forma seca y pulverulenta, en especial den-
10 tro de un contexto quirúrgico u otro contexto médico. La
invención se refiere especialmente a un polvo de aplica-
ciones médicas.

 Los diversos procedimientos para tratar el ór-
ganismo humano o animal plantean la posibilidad de que
15 el material aplicado en el tratamiento, tanto de manera
inherente, como de manera incidental, puedan entrar y per-
manecer en el tejido vivo. Es necesario, por consiguiente,
asegurarse de que tales materias sean inofensivas para los
tejidos y que o bien sean inertes y no irritantes, o bien
20 satisfactoriamente absorbibles.

 Uno de tales materiales es el polvo que se uti-
liza comúnmente para lubricar los guantes quirúrgicos.
Este polvo puede emplearse en la fabricación de los guan-
tes como un lubricante del molde o un agente de acabado de
25 los guantes, o bien se puede aplicar inmediatamente antes
del empleo de los guantes para impedir la adherencia en-
tre las superficies de los guantes durante la esteriliza-
ción al vapor o se puede utilizar espolvoreándose las ma-
nos para facilitar la operación de calzarse los guantes.
30 Hubo un tiempo en que se empleaba universalmente el talco

1 para algunos de tales propósitos, pero se abandonó su
empleo ya que resultaba seriamente adverso en sus efec-
tos cuando penetraba en los tejidos desde el guante o en
otra forma. Estos efectos incluían graves complicaciones
5 postoperatorias, fuertes reacciones inflamatorias y par-
ticularmente adherencias, peritonitis y granuloma, en las
cavidades operadas quirúrgicamente,

El polvo médico que se estableció en los últimos
25 años como altamente satisfactorio en lugar del talco, en
10 aquellos casos en que el artículo espolvoreado tal como
el guante quirúrgico, se esteriliza al vapor antes de su
uso, fue objeto de la Patente de los EE.UU. nº 2.626.257.
Está constituido por un polvo de almidón en su estado no
gelatinizado, parcialmente eterificado en un grado especi-
15 ficado, junto con aproximadamente 0,05 a 10 % de su peso
de óxido de magnesio. El grado de eterificación en el pro-
ducto de la patente de EE.UU., es el que corresponde al
tratamiento del almidón en una suspensión acuosa con un
agente que causa la formación de uniones químicas de dié-
20 ter, donde cadenas de más de un carbono separan los enla-
ces de oxígeno, en un grado suficiente para unir de 2 a
3 por ciento de los grupos hidróxilo libres.

Después de la esterilización al vapor, por ejem-
plo mediante autoclave, este almidón eterificado es fácil
25 y rápidamente absorbible por los tejidos corporales y re-
sulta inofensivo a los mismos.

En años más recientes se han empezado a utilizar
otros procedimientos para esterilizar productos aplicados
quirúrgicamente, como sucede con la esterilización por
30 medio de óxido de etileno o por irradiación gamma. Existe

1 la necesidad de otro polvo médico del tipo general arriba
indicado, y para otros preparados derivados del almidón,
que sean aceptables especialmente en aplicaciones en
que la esterilización por vapor no sea práctica o que no
5 se utilice por cualquier otra razón.

Un objeto general de la invención es el de aportar
nuevos derivados de polisacáridos, Otro objeto del
invento es el de aportar derivados polisacáridos del tipo
almidón, útiles en cirugía y medicina y que ofrezcan ca-
10 racterísticas aceptables de absorción animal. Un objeto
más específico es el de mejorar las características de la
absorción animal del almidón sustituido, en particular del
almidón eterificado, no esterilizado al vapor. Otro obje-
to es el de aportar un derivado de polisacárido que pre-
15 senta un grado bacteriológico despreciable sin esterili-
zación y exento de actividad alérgica.

Los materiales de partida para la presente in-
vención son polisacáridos sustituidos y homólogos tipifi-
cados por almidón sustituido, siendo la sustitución gene-
20 ralmente en forma de eterificación o esterificación en una
proporción de los grupos hidróxilo en la molécula de sa-
cárido. Son importantes ejemplos de tales materiales ini-
ciales cualesquiera de los almidones eterificados produ-
cidos de acuerdo con la Patente de los EE.UU. nº 2.626.257.

25 Conforme a la presente invención, un derivado
de polisacárido absorbible por los tejidos del cuerpo
comprende el producto de tratar un polisacárido sustitui-
do con un medio ácido o alcalino y someter la materia
tratada a una temperatura elevada hasta que presente un
30 poder reductor, determinado según queda definido, de por

1 lo menos 15 unidades R_{Cu} .

El poder reductor según se menciona aquí no sólo proporciona un criterio respecto a la aceptación fisiológica del producto sino también un medio para distinguir el producto del material inicial en su forma original o después de ser esterilizado por autoclave o irradiación. Se mide de la manera siguiente.

Determinación del Poder Reductor

Se toman 500 mg de la muestra que se trata de probar y se pasan a un matraz de Erlenmeyer y se añaden 25 ml de reactivo de ferricianida alcalina y 5 ml de solución de glucosa al 0,2 %. Se coloca el matraz sobre un baño de agua a 90°C durante exactamente 20 minutos. Se aísla este baño de agua y se equipa con un agitador para conseguir temperaturas uniformes en todo él. Se enfría el matraz en agua fría hasta la temperatura ambiente, se añaden 25 ml de solución de ácido sulfúrico y la solución verde resultante se gradúa a gotas con sulfato cérico de tipo normal. El punto de término se determina como el primer cambio claro de color, es decir, de verde a amarillo. Se efectúa una determinación de tanteo utilizando 5 ml de la solución de glucosa que se añade a 25 ml de ferricianida. Los equivalentes del sulfato cérico se convierten directamente en miligramos de cobre y se registran como unidades R_{Cu} (mg de cobre por gramo de almidón).

$R_{Cu} =$

Ml de sulfato cérico x normalidad del sulfato cérico x 63,57
gramos en la muestra

Podemos referirnos a este respecto a "Reducing Power of Starches and Dextrins", F.F. Farley y R.M. Hixon,

1 J.Ind.Eng.Chem. Anal. Ed. 13 (9), 616 (1941).

De acuerdo con una forma de ejecución preferida de la invención, un derivado del almidón modificado y absorbible por los tejidos corporales comprende el producto de tratar un almidón vegetal eterificado con un ácido y de someter el material tratado por ácido a una temperatura elevada hasta que presente un poder reductor de por lo menos 15 unidades R_{Cu} .

Los productos esterilizados que poseen un poder reductor (antes de la esterilización) inferior a 15 unidades R_{Cu} tienden a mostrar propiedades de absorción animal insuficientemente buenas. En algunas aplicaciones será también útil reducir la potencia por encima de la cual el producto presenta propiedades físicas que puedan ser menos satisfactorias, según la esterilización y el empleo final. Tales límites superiores se determinarán fácilmente mediante esterilización. Tras la esterilización de manera ordinaria por irradiación gamma a 2,5 a 3,0 M rads, se hallará que productos de un poder reductor previo a la esterilización de 15 a 45 unidades R_{Cu} desarrollan un poder reductor de 65 a 100 unidades R_{Cu} que son límites satisfactorios en el caso de un polvo lubricante para guantes quirúrgicos. La esterilización por autoclave, si se aplica, eleva también el poder reductor del producto de la invención hasta un grado que puede predecirse por experimentación; el solo tratamiento por autoclave del material inicial, sin embargo, no llega a elevar el poder reductor hasta 15 unidades R_{Cu} .

La invención aporta además un método de fabricación de un derivado de polisacáridos que es absorbible

1 por los tejidos del cuerpo, el cual comprende el trata-
miento de un polisacárido sustituido con un medio ácido
o alcalino y en someter el material tratado a una tempe-
ratura elevada hasta que muestre un poder reductor, deter-
5 minado según queda definido, de por lo menos 15 unidades
 R_{Cu} . En una forma de realización preferida el método de la
invención comprende tratar un almidón vegetal eterificado
con un ácido y someter el material tratado por ácido a una
temperatura elevada hasta que presente un poder reductor de por
10 lo menos 15 unidades R_{Cu} . La invención abarca también la
fase de esterilizar el producto de dicho método, por ejem-
plo por irradiación gamma, para obtener un derivado del
almidón modificado y esterilizado de un poder reductor de
por lo menos 65 unidades R_{Cu} .

15 Se extiende la invención en otro aspecto a pro-
ductos tratados suficientemente por el mencionado método
para impartir un poder reductor de más de 15 unidades R_{Cu}
(en ausencia de esterilización) para aportar un preparado
suave, no tóxico, para usos no estériles.

20 En las formas preferidas de realización, el ma-
terial de partida a base de almidón eterificado se puede
preparar mediante uno de los métodos señalados en la Pa-
tente de EE.UU. nº 2.626.257, con mayor preferencia el
método húmedo, utilizando epiclorohidrina como agente
25 eterificante, a partir de cualquiera de los almidones en
bruto, por ejemplo, a partir de maíz, tapioca, sagú, pa-
tata, trigo, maíz ceroso, batata o arroz.

30 El tratamiento con ácido o álcali y subsiguien-
temente a temperatura elevada implica en principio una
analogía con la dextrinización del almidón, y puede rea-

1 lizarse en la práctica por métodos correspondientes simi-
lares.

 Así, una forma preferida de realización del mé-
todo comprende: tratar almidón eterificado en una mezcla
5 acuosa pastosa, obtenida por ejemplo en la conversión del
almidón en almidón eterificado, con un ácido tal como el
ácido acético o clorhídrico para obtener un valor pH de
3,8 a 4,2; permitir que quede en reposo la mezcla acidi-
ficada, por ejemplo durante toda la noche, y filtrar y
10 secar después el almidón eterificado y acidificado hasta
un contenido de humedad de 3-10 %; tratar este material
desechado mediante calentamiento hasta una temperatura de
80-100°C, durante el periodo de 1 a 3 horas hasta que el
poder reductor observado alcance un valor de por lo menos
15 15 unidades R_{Cu} . El derivado del almidón así modificado se
enfria a continuación, se tamiza y, de preferencia, se
mezcla con un agente fluidificante tal como óxido de mag-
nesio ligero al 2 %.

 Los derivados de polisacáridos modificados pro-
20 ducidos conforme a la invención pueden obtenerse final-
mente según la forma o la prescripción deseadas. Entre
los usos previstos se encuentran diversas aplicaciones
tales como las de lubricantes, como por ejemplo polvos
médicos particularmente para guantes quirúrgicos, un lu-
25 bricante para cualquier otro tipo de material, por ejem-
plo un catéter que requiera sufra un contacto temporal
o prolongado con tejidos corporales, un polvo para plás-
ticos o materiales con base de caucho utilizados en gene-
ral en la zona de la operación y que precisen ser este-
30 rizados antes de su uso, en polvo lubricante requerido

1 por cualquier producto desechable empleado en cuidados
médicos, y un agente liberador en los procesos de fa-
bricación de productos médicos, especialmente en caucho
o plásticos moldeados. Entre otras aplicaciones, están la
5 de apresto del algodón o de otros materiales antes de ser
tejidos, donde el producto último puede ser de aplicación
en cirugía o en curas médicas, un sustituto del polvo de
talco, o un preparado para la higiene infantil cuando se
desea un polvo no irritante tal como cuando se trata de
10 espolvorear las nalgas de una niña pequeña. Otros usos son
el de diluyente o vehículo para la aplicación tópica de
preparados farmacéuticos en cualquier forma, o para empleo
con cualquier polvo utilizado durante las operaciones qui-
rúrgicas y que precise absorción, o en la preparación de
15 ungüentos, o en la fabricación de tabletas; y en general
para cualesquiera materiales empleados en curas y aten-
ciones médicas, para mantener su eficacia.

Los productos de la invención comprenden en par-
ticular un polvo útil en todas las aplicaciones hasta aho-
20 ra previstas para el almidón eterificado. Pueden mezclarse
con una proporción menor de un agente fluidizante no
tóxico tal como óxido de níquel, óxido de estaño, óxido
de magnesio u otros, citados en la Patente de EE.UU. nº
2.626.257, por ejemplo en una cantidad de 0,05 a 10 %
25 basado en peso del polisacárido modificado.

Ilustraremos la invención mediante el siguiente
Ejemplo de la producción de almidón eterificado modifica-
do a partir de almidón.

EJEMPLO

30 En una fase preliminar el procedimiento real

1 objeto de la invención, se eterifica almidón de maiz con-
forme al método conocido hasta hoy, igual a como se des-
cribe en la patente estadounidense nº 2.626.257, con la
excepción de que no se añade óxido de magnesio en dicha
5 fase al producto de maiz eterificado.

Se hace reaccionar el almidón de maiz con una
solución acuosa de epíclorohidrina al 1,5 % en presencia
de sulfato sódico. Se mantiene la temperatura de la mez-
cla pastosa a 50°C durante 24 horas y el valor pH se man-
tiene en 11. Se lava después la mezcla para eliminar los
10 contaminantes solubles y se deseca primeramente hasta
aproximadamente un 40 % de contenido de humedad y después
a 50°C en un secador por aire para obtener un almidón ete-
rificado de un contenido final de humedad del 10 %.

15 Se acidifica después el almidón eterificado con
ácido clorhídrico diluido hasta un valor pH de 3,8 a 4,2.
El grado de modificación del almidón eterificado en la
etapa subsiguiente de calentamiento depende en gran medi-
da del valor pH: un pH demasiado bajo da como resultado
20 una conversión demasiado rápida para una regulación apro-
piada, mientras que un pH demasiado alto significará que
la modificación deseada exigirá varias horas o, a valores
pH por encima de aproximadamente 6, y por debajo de apro-
ximadamente 8, no tendrá lugar.

25 Se puede realizar la acidificación en los apa-
ratos empleados hasta el presente para la dextrinización
del almidón, como por ejemplo una cámara o recipiente
en el que se hace girar la carga por chorros de aire y
se inyecta el ácido por medio de atomizadores. En una mo-
30 dificación del método, se puede llevar a efecto la aci-

1 dificación en la cámara de esterificación.

 El almidón esterificado y acidificado se puede
 filtrar, si es necesario. Se eleva la carga en circula-
 ción a 70°C en la misma cámara o recipiente o en un tro-
5 cador térmico con transportador de tornillo hasta que
 se alcanza un contenido de humedad de aproximadamente 5
 por ciento, en aproximadamente 1/2 a 1 hora. Se eleva
 después la temperatura en el calcinador de almidón a 80-
 100°C y se mantiene así hasta completarse la modificación.
10 Se determina el final de la reacción ya sea vigilando el
 poder reductor o retirando cada media hora muestras o me-
 diante referencia a un tiempo de reacción previamente esta-
 blecido de este modo. El tiempo para alcanzar un poder
 reductor especificado es del orden de 1 a 5 horas en los
15 límites de pH preferidos, y puede extrapolarse fácilmente
 mediante lecturas en la primera parte del periodo final
 del calentamiento, lo cual proporciona un grado de reac-
 ción prácticamente regulable y un factor amplio de segu-
 ridad en el proceso de escala de la producción.

20 Cuando se ha alcanzado el poder reductor requere-
 do, se detiene la calcinación, a lo que sigue el enfria-
 miento, el paso por el tamiz y la mezcla con un óxido de
 magnesio ligero al 2 por ciento antes del transporte a al-
 macén, por ejemplo, mediante transportador neumático.

25 Como ulterior ilustración, damos la siguiente
 tabla que muestra el efecto de la irradiación gamma sobre
 el poder reductor observado. De esta forma el poder reduc-
 tor antes de la irradiación se compara con el poder reduc-
 tor después de la irradiación.

30

	<u>Poder reductor (Unidades R_{Cu})</u>	
<u>Muestra</u>	<u>Antes de la irradiación</u>	<u>Después de la irradiación.</u>
A	48,0	102,6
B	42,9	96,1
5 C	32,7	93,0
D	21,9	87,6
E	14,3	78,0
F	22,0	78,4

10 La invención utiliza nuestro descubrimiento de la existencia de una relación entre la severidad del tratamiento ácido-calor, poder reductor y aceptabilidad biológica. Los productos de la invención resultan ventajosos no sólo en cuanto que son mucho menos irritantes que el almidón eterificado irradiado por gamma utilizado hasta el presente y comparable a este respecto con el almidón eterificado sometido al autoclave, es decir
15 prácticamente no irritante en el grado de poder reductor específico, sino que también muestran bajo el examen microbiológico un grado bacteriológico despreciable incluso bajo condiciones desfavorables y no producen respuesta alérgica.

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

25 REIVINDICACIONES

1. Un método para la fabricación de un derivado de polisacáridos absorbible por los tejidos del cuerpo humano, que consiste en tratar un polisacárido sustituido que, opcionalmente, puede eterificarse o esterificarse,
30 con un medio ácido o alcalino, someter el material trata-

1 do a temperatura elevada hasta mostrar un poder reductor
de por lo menos 15 unidades R_{Cu} y, opcionalmente, esterili-
lizar el producto obtenido.

5 2. Un método según la reivindicación 1, en el
que dicho polisacárido sustituido se eterifica o esterifi-
ca en una proporción de grupos hidroxí en la molécula del
sacárido.

10 3. Un método según la reivindicación 2, en el
que dicho polisacárido es un almidón vegetal y el cita-
do medio es ácido.

4. Un método según la reivindicación 3, en el
que dicho almidón es almidón de cereal o almidón de maiz.

15 5. Un método según la reivindicación 3, en el
que el polisacárido sustituido es un almidón no gelatinado
parcialmente eterificado en un grado correspondiente al
tratamiento en suspensión acuosa con un agente que causa
la formación de uniones químicas de diéter donde cadenas
de más de un carbono separan los enlaces químicos de oxí-
geno, en un grado suficiente para unir 2-3 por ciento de
20 los grupos de hidróxilo libres.

6. Un método según la reivindicación 4, en el
que dicho agente es epíclorohidrina en un medio alcalino.

25 7. Un método según cualquiera de las reivindica-
ciones precedentes, que comprende la esterilización del
producto en su forma normal o sobre un substrato por expo-
sición a irradiación gamma.

8. Un método, según cualquiera de las reivindi-
caciones precedentes en que el derivado se obtiene en for-
ma de gránulos o polvo seco.

30 9. Un procedimiento según la reivindicación 1,

1 en el que el derivado esterilizado tiene un poder reductor
de 65 a 100.

5 10. Un método según la reivindicación 3, en el
que el almidón es almidón de maiz, y el medio es ácido
acuoso.

11. Un método según la reivindicación 10, en el
que el valor pH del medio ácido es de 3,8 a 4,2.

12. Un método según las reivindicaciones 10 ó
11, en el que el ácido es ácido clohídrico.

10 13. Un método según la reivindicación 3, en el
que dicha temperatura elevada es de 80 a 100°C.

14. Un método según la reivindicación 13, en el
que se mantiene la temperatura elevada durante 1 a 3 horas.

15 15. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-
cita: "UN METODO PARA LA FABRICACION DE UN DERIVADO DE
POLISACARIDOS ABSORBIBLE POR LOS TEJIDOS DEL CUERPO".

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva, que consta de catorce
páginas mecanografiadas.

Madrid, 13 de Febrero de 1976
BERNARDO UNGRIA

P. P.



25

30