

(11) Número de Publicação: **PT 1024148 E**

(51) Classificação Internacional:  
**C08B 37/02** (2006.01) **A61K 31/715** (2006.01)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>1998.10.07</b>	(73) Titular(es): <b>MEITO SANGYO CO., LTD.</b> <b>41, SASAZUKA-CHO 2-CHOME NISHI-KU</b> <b>NAGOYA-SHI AICHI-KEN</b> JP <b>OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.</b> JP
(30) Prioridade(s): <b>1997.10.09 JP 27778797</b> <b>1998.06.25 JP 17909698</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2000.08.02</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2007.07.04</b> <b>044/2007</b>	(72) Inventor(es): HARUO MACHIDA JP SHIGEAKI KATO JP YUUKI HIRATA JP HIDEKI KOBATAKE JP
	(74) Mandatário: <b>MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA</b> <b>RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA</b> PT

(54) Epígrafe: **DEXTRANO COM TEOR DE BORO REDUZIDO, PROCESSO PARA PRODUZIR O MESMO E DEXTRANO EMBALADO EM RECIPIENTE NA FORMA DE UMA SOLUÇÃO.**

(57) Resumo:  
DEXTRANO COM TEOR DE BORO REDUZIDO, PROCESSO PARA PRODUZIR O MESMO E DEXTRANO EMBALADO EM RECIPIENTE NA FORMA DE UMA SOLUÇÃO.

## RESUMO

### "DEXTRANO COM TEOR DE BORO REDUZIDO, PROCESSO PARA PRODUZIR O MESMO E DEXTRANO EMBALADO EM RECIPIENTE NA FORMA DE UMA SOLUÇÃO"

A presente invenção relaciona-se com o dextrano cujo teor de boro é reduzido para um valor inferior a 0,30 µg/g (peso seco) calculado com base no átomo de boro, com um processo para produzir o mesmo, e com o dextrano com o qual é cheio um recipiente na forma de uma solução. O dextrano da presente invenção é obtido por meio do tratamento de um dextrano contendo boro com um álcool inferior e o referido dextrano tem uma característica tal que a deposição é inibida ou a taxa de deposição é drasticamente reduzida quando o mesmo é utilizado na forma de uma solução. Deste modo, uma solução isotónica de cloreto de sódio do referido dextrano é utilizada, de forma adequada, como substituto do plasma ou perfusato externo numa operação.

**DESCRIÇÃO**

**"DEXTRANO COM TEOR DE BORO REDUZIDO, PROCESSO PARA PRODUZIR O MESMO E DEXTRANO EMBALADO EM RECIPIENTE NA FORMA DE UMA SOLUÇÃO"**

**Campo Técnico**

A presente invenção relaciona-se com dextrano cujo teor de boro é reduzido, com um processo para produzir o mesmo e com o dextrano com o qual o recipiente é cheio na forma de uma solução.

**Antecedentes da Técnica**

Os dextranos são polissacáridos produzidos pela fermentação da sacarose utilizando bactérias capazes de produzir dextrano (por exemplo, *Leuconostoc mesenteroides*, *Leuconostoc dextranicum*, etc.). Aqueles que têm um peso molecular apropriado entre os dextranos produzidos têm sido utilizados, até o momento, como substitutos do plasma num tratamento de sangramento agudo, na prevenção e no tratamento do choque cirúrgico devido a injúria ou sangramento ou perfusato externo numa operação, depois de ser dissolvido numa solução isotónica de cloreto de sódio. Um complexo com ferro como um derivado de dextrano é utilizado como injeção para anemia por deficiência de ferro. Um éster sulfato de dextrano é utilizado como um coagulante do sangue em lugar da heparina. Além disso, os dextranos têm sido utilizados em vários campos industriais, tais como a indústria de alimentos.

concentração de dextrano na solução aquosa é controlada numa gama de cerca de 20 a 30% em peso e a quantidade do alquilo  $C_1-C_4$  é controlada numa gama de 1/2 a 1/3 numa proporção de volume com base na solução aquosa de dextrano.

7. Processo de acordo com a reivindicação 4, em que o álcool  $C_1-C_4$  é metanol ou etanol.

Lisboa, 13 de Julho de 2007

**REIVINDICAÇÕES**

1. Utilização de uma composição contendo dextrano e tendo um teor de boro inferior a 0,30 µg/g (peso seco) calculado com base no átomo de boro, para a preparação de substituto do plasma ou perfusato externo.
2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o referido teor de boro não é superior a 0,20 µg/g (peso seco) calculado com base no átomo de boro.
3. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que um recipiente é cheio com o substituto de plasma ou perfusato externo na forma de uma solução.
4. Processo para produzir dextrano tendo um teor de boro reduzido que compreende pôr o dextrano contendo boro em contacto com um álcool C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, para, deste modo, converter o boro contido no dextrano num borato de triálquilo; e separar o borato de triálquilo do dextrano, de modo que o teor de boro do material de partida dextrano seja reduzido para um valor não superior a 0,20 µg/g (peso seco), calculado com base no átomo de boro.
5. Processo de acordo com a reivindicação 4, em que o referido material de partida dextrano contendo boro é na forma de um pó ou de uma solução aquosa.
6. Processo de acordo com a reivindicação 5, em que o material de partida é uma solução aquosa em que a

Conforme fica claro a partir dos resultados apresentados na Tabela 4, a ocorrência da deposição é inibida mesmo depois de se terem passado 21 dias desde o início do teste no caso do teor de boro ser inferior a 0,30 ppm com base no peso (peso seco) do dextrano em que o boro é dissolvido.

#### **Aplicabilidade Industrial**

De acordo com o dextrano da presente invenção, a deposição depois da dissolução é inibida ou a taxa de deposição é drasticamente reduzida devido ao facto da deposição de dextrano poder ser inibida ou reduzida até o mesmo ser utilizado depois de vedado num recipiente. Por exemplo, uma solução isotónica de cloreto de sódio de dextrano de acordo com a presente invenção é adequada para utilização médica como substituto do plasma ou perfusato externo.

Lisboa, 13 de Julho de 2007

[Tabela 4]

Concentração de boro (ppm)	Frequência da ocorrência de deposição de dextrano				
	Depois de 1 dia	Depois de 4 dias	Depois de 6 dias	Depois de 10 dias	Depois de 21 dias
0,200	1/5	1/5	3/5	3/5	3/5
0,250	0/5	0/5	3/5	3/5	3/5
0,275	0/5	0/5	2/5	2/5	2/5
0,295	0/5	0/5	2/5	2/5	2/5
0,300	1/5	2/5	5/5	-	-
0,350	1/5	2/5	5/5	-	-
Controlo	3/5	4/5	5/5	-	-

início do teste. Os resultados estão apresentados na Tabela 4. Na tabela, o denominador de uma fracção indica o número de amostras testadas, ao passo que, o numerador de uma fracção indica o número de amostras onde ocorreu a precipitação.

preparar uma solução aquosa de dextrano a 10% p/v. Em seguida, 200 mL desta solução foram carregados, respectivamente, em oito recipientes de plástico e cada solução de ácido bórico aquoso (80,08 ppm) foi adicionada na quantidade de 0,29 mL, 0,36 mL, 0,39 mL, 0,42 mL, 0,43 mL ou 0,50 mL. O teor de boro em cada recipiente de plástico é de 0,20 ppm, 0,25 ppm, 0,275 ppm, 0,295 ppm, 0,30 ppm ou 0,35 ppm com base no peso (peso seco) de dextrano no qual o boro é dissolvido.

Depois que 20 mL da solução foi removida de cada recipiente, uma bolsa de polietileno de 100 mL foi cheia com a mesma e, em seguida, vedada para formar um recipiente com a solução de dextrano.

Utilizando um pó de dextrano (fabricado por Meito Sangyo Co., Ltd., dextrano tendo um número médio do peso molecular de 40.000, produto convencional), um recipiente cheio com a solução de dextrano, como controlo, foi feito da mesma maneira conforme descrito acima. O teor de boro no recipiente utilizado como controlo é de 1,20 ppm com base no peso (peso seco) do dextrano no qual o boro está dissolvido.

(Procedimento de teste)

Cada uma das amostras resultantes (n = 5) foi deixada em repouso à luz do sol no exterior (temperatura média: cerca de 22°C) e foi observada visualmente para verificar se ocorre ou não a precipitação de um cristal de dextrano depois que se passaram 1 dia, 4 dias, 6 dias, 10 dias e 21 dias desde o

Conforme fica claro a partir destes resultados, a presença de boro faz parte da deposição do dextrano.

### **Exemplo de Teste 3**

Conforme fica claro a partir dos resultados dos Exemplos de Teste acima, um recipiente cheio com uma solução de dextrano feita de um dextrano em pó cujo teor de boro foi reduzido (amostra 1) provocou menos refugos do que um recipiente cheio com uma solução de dextrano em pó cujo teor de boro não foi reduzido (amostra 2, produto convencional).

Os presentes inventores estudaram em quanto o teor de boro em dextrano tem de ser de facto reduzido a fim de reduzir a ocorrência de deposição num recipiente cheio com uma solução de dextrano e de evitar, de forma eficaz, a ocorrência de refugos.

Como no procedimento de teste, foi conduzido o seguinte teste quantitativo para examinar a frequência da ocorrência de refugos em relação do teor de boro na solução de dextrano.

Supondo-se o caso em que o recipiente acima cheio com dextrano é comercializado, a temperatura próxima à condição de armazenamento de uma preparação farmacêutica (temperatura média: 22°C) foi seleccionada como condição de armazenamento.

(Produção de amostra)

O dextrano tratado com metanol da mesma maneira que o Exemplo de Teste 1 foi dissolvido em água ultra-pura para

### Exemplo de Teste 1

No que diz respeito à amostra 2 utilizada no Exemplo de Teste 1, foram analisados, respectivamente, os oligo-elementos contidos no dextrano em pó original como material de partida e aqueles contidos no precipitado.

Depois de dissolver as amostras em ácido nítrico, os respectivos oligo-elementos foram medidos utilizando um espectrómetro de massa ICP (acima mencionado) da mesma maneira que no procedimento de análise do Exemplo 1. O cálcio foi medido por aquecimento com cadinhos de grafite-espectrometria de absorção atômica. Os resultados da medição estão apresentados na Tabela 3.

[Tabela 3]

	Dextrano em pó original	Precipitado
Boro	+	+++
Alumínio	+	+
Cálcio	++	++
Magnésio	+	+

+: 0,1 a 1 µg/g  
 ++: 1 a 10 µg/g  
 +++: 10 a 100 µg/g

Conforme fica claro a partir dos resultados apresentados na Tabela 3, cada teor de elementos, tais como o alumínio, o cálcio e o magnésio no dextrano em pó original é quase o mesmo que no precipitado, ao passo que o teor de boro no precipitado era de 10 vezes, ou mais, maior do que o do dextrano em pó.

solução de dextrano com a qual um recipiente é cheio (amostra 2) da mesma maneira como descrito acima.

Cada uma das amostras resultantes ( $n = 5$ ) foi deixada em repouso à luz do sol no exterior (temperatura média: cerca de 28°C) e foi observada visualmente para verificar se ocorre ou não a precipitação de um cristal de dextrano depois que se passaram de 1 a 4 dias desde o início do teste. Os resultados estão apresentados na Tabela 2.

Na tabela, o denominador de uma fracção indica o número de amostras testadas, ao passo que, o numerador de uma fracção indica o número de amostras onde ocorreu a precipitação.

[Tabela 2]

Amostras	Frequência da ocorrência da deposição do dextrano	
	Depois de 1 dia	Depois de 4 dias
1	0/5	0/5
2	2/5	4/5

Conforme fica claro pelos resultados apresentados na Tabela 2, a precipitação de dextrano ocorreu depois de um dia desde o início do teste na amostra 2 utilizando o dextrano cujo teor de boro não foi reduzido sob condições de armazenamento severas com luz do sol directa a uma alta temperatura.

Na amostra 1 utilizando o dextrano cujo teor de boro foi reduzido por um tratamento com metanol, a precipitação do dextrano não foi verificada em todas as amostras do teste.

[Tabela 1]

Amostras	Teor de boro ( $\mu\text{g/g}$ )		
	1	2	Média
Antes do tratamento	0,28	0,31	0,30
Depois do tratamento	0,16	0,14	0,15

Conforme fica claro pelos resultados apresentados na Tabela 1, o teor de boro é drasticamente reduzido por um tratamento com metanol.

### **Exemplo 2**

Da mesma maneira que no Exemplo 1, excepto por 200 g de um dextrano em pó terem sido adicionados a 200 mL de metanol, obteve-se um dextrano tratado com metanol.

O dextrano da presente invenção foi formado numa preparação (injecção), foram conduzidos os seguintes testes respectivos.

### **Exemplo de Teste 1**

O dextrano tratado com metanol, da mesma maneira como no Exemplo 1, foi dissolvido em água ultra-pura para preparar uma solução aquosa de dextrano a 10% p/v. Em seguida, um frasco de vidro de 100 mL foi cheio com 50 mL da solução de dextrano e vedado para fazer uma solução de dextrano com a qual um recipiente é cheio (amostra 1).

Utilizando o dextrano antes do tratamento com metanol (fabricado por Meito Sangyo Co., Ltd., dextrano tendo um número médio do peso molecular de 40.000) foi feita uma

**Exemplos**

Os seguintes Exemplos e os Exemplos de Teste ilustram melhor a presente invenção em pormenor.

**Exemplo 1**

200 g de um dextrano em pó (fabricado por Meito Sangyo Co., Ltd., número médio do peso molecular: 40.000, glucano obtido por uma ligação  $\alpha$ -1,6) foram dissolvidos em 1000 mL de água e foram adicionados à solução 300 mL de metanol seguido por agitação à temperatura ambiente durante 10 minutos. Depois da agitação, a solução tratada foi seca a pressão reduzida.

Cada teor de boro no dextrano em pó antes e depois do tratamento com metanol foi medido da seguinte maneira (número repetido n = 2).

(Procedimento de medição)

0,04 g de uma amostra foram dissolvidos em água ultra-pura e, depois da adição de 0,04 mL de ácido nítrico, foram preparados 4 mL de uma solução utilizando água ultra-pura. O teor de boro desta solução foi medido utilizando um espectrómetro de massa ICP ("Modelo SPQ9000", fabricado por Seiko Denshi Kogyo Co., Ltd.).

Os resultados estão apresentados na Tabela 1.

teor de boro é reduzido para 0,20 µg/g ou menos, calculado com base no átomo de boro, de forma particularmente preferida.

Este dextrano em pó pode ser utilizado como uma solução de dextrano, tal como uma injeção, depois de ser dissolvido em água purificada, juntamente com outros componentes e um recipiente tal como uma bolsa de plástico ou frasco de vidro ser cheio com a solução resultante, vedado e, depois, esterilizado com calor. Neste caso, a concentração de dextrano é, de um modo geral, de cerca de 3 a 10% em peso.

O dextrano cujo teor de boro foi reduzido, com o qual um recipiente é cheio na forma de uma solução, na presente invenção, torna possível inibir um cristal de dextrano a depositar numa parede interna de um recipiente durante o armazenamento ou o transporte devido a uma alteração em temperatura, ou reduzir, drasticamente, a taxa de deposição. Uma relação teórica entre a deposição do cristal de dextrano e o boro não é, necessariamente, clara. No entanto, presume-se que uma cadeia molecular 14 de dextrano forma uma estrutura reticulada por meio do boro 15 com base num par de electrões não covalentes em grupos hidroxilo da cadeia molecular 14, conforme está ilustrado, de forma esquemática, na Fig. 1 e, como resultado, o dextrano é passível de ser depositado. É levado em consideração, o teor de boro no dextrano é reduzido conforme descrito acima, de acordo com a presente invenção e, deste modo, a deposição de dextrano é inibida ou a taxa de deposição é drasticamente inibida.

meio de filtração, e secar. Deste modo, o boro contido no dextrano em pó é dissolvido no álcool inferior para formar um borato de triálquilo, que é, então, separado do dextrano.

A lavagem do dextrano em pó com o álcool inferior pode ser realizada uma vez, mas é, de preferência, repetida várias vezes de modo a reduzir ao teor de boro desejado (para um valor inferior a 0,30 µg/g (peso seco de dextrano) calculado com base no átomo de boro). A quantidade do álcool inferior utilizado não é especificamente limitada uma vez que é uma quantidade em excesso com base no dextrano. A dissolução do dextrano em pó no álcool inferior pode ser conduzida à temperatura ambiente com agitação ou conduzida com apropriado esquentamento ou aquecimento.

Pode ser utilizada uma solução aquosa de dextrano, em vez de um dextrano em pó. Neste caso, o tratamento pode ser conduzido da mesma maneira descrita acima, excepto por ser adicionado um álcool inferior a uma solução aquosa de dextrano. Neste caso, a concentração de dextrano na solução aquosa é controlada, preferencialmente, numa gama de cerca de 20 a 30% em peso. A quantidade do álcool inferior a ser adicionada é controlada numa gama de 1/2 a 1/3 numa proporção de volume com base na solução aquosa de dextrano.

Pela utilização do processo acima, o teor de boro no dextrano é reduzido para um valor inferior a 0,30 µg/g (peso seco), preferencialmente, não superior a 0,25 µg/g e, mais preferencialmente, não superior a 0,20 µg/g calculado com base no átomo de boro. Quando se utiliza como uma injeção, o

O processo para produzir o dextrano da presente invenção será descrito adiante.

O presente processo é caracterizado tratando um dextrano contendo boro com um álcool inferior. Mais especificamente, o presente processo é caracterizado colocando o dextrano contendo boro em contacto com um álcool inferior, para, deste modo, converter o boro num borato de trialquilo e separar o borato de trialquilo do dextrano para obter o dextrano cujo teor de boro, depois do tratamento, é inferior a 0,30 µg/g (peso seco) calculado com base no átomo de boro.

O álcool inferior aqui utilizado é, preferencialmente, um álcool inferior em que o numero de átomos de carbono de um grupo alquilo é de cerca de 1 a 4. Entre estes álcoois inferiores, o metanol ou o etanol são particularmente preferidos. O dextrano contendo boro utilizado como matéria prima pode ser na forma de um pó, ou podem ser aqueles dispersos ou dissolvidos em água.

A remoção do boro do dextrano em pó (matéria prima) contendo boro pode ser conduzida dispersando o pó de dextrano num álcool inferior, para, deste modo, converter o boro num borato de trialquilo representado pela seguinte fórmula:



(em que R representa um grupo alquilo inferior tendo 1 a 4 átomos de carbono), separar o dextrano do álcool inferior por

A contaminação de dextrano com boro é causada por vários factores, por exemplo, a fuga de boro de um dispositivo ou um recipiente na produção de dextrano, e a contaminação com boro proveniente de um meio de fermentação capaz de produzir dextrano.

Leva-se em consideração que o boro é vazado numa solução de dextrano no caso em que uma solução de dextrano é posta em contacto com uma superfície da parede dos recipientes ou dispositivos, tais como o recipiente 1 de dissolução de matéria prima, o recipiente 2 de fermentação, o recipiente 3 de precipitação, e o meio de filtragem utilizado nos filtros 5 e 10, particularmente, as superfícies das paredes feitas de vidro. Algumas vezes, o boro é contido no meio como um oligo-elemento, tornando impossível, deste modo, evitar a contaminação de dextrano como um produto da fermentação com o boro.

O teor de boro do dextrano assim produzido é, de um modo geral, numa gama de cerca de 0,30 a 1,20  $\mu\text{g/g}$  (peso seco) calculado com base no átomo de boro.

Embora o metanol seja utilizado para conduzir a precipitação fraccional do dextrano no processo de produção ilustrado na Fig. 2, é impossível obter-se o dextrano da presente invenção, isto é, o dextrano cujo teor de boro é inferior a 0,30  $\mu\text{g/g}$  (peso seco) calculado com base no átomo de boro por meio de um tratamento com metanol neste processo de produção.

filtro, 11: evaporador, 12: tanque de controlo, 13: secador por pulverização, 14; cadeia molecular de dextrano, 15: boro.

### **Melhor Modo para Levar a Cabo a Invenção**

O dextrano da presente invenção é obtido tratando um dextrano contendo boro como matéria prima com um álcool inferior. O mesmo pode ser produzido dissolvendo o dextrano contendo boro como matéria prima para dextrano num álcool inferior e, opcionalmente, secando a solução.

Isto é, o processo para produzir dextrano de acordo com a presente invenção é caracterizado pelo tratamento de um dextrano contendo boro com um álcool inferior, reduzindo, deste modo, o teor de boro para um valor inferior a 0,30 µg/g (peso seco) calculado com base no átomo de boro.

O dextrano contendo boro como material de partida pode ser na forma de um pó ou de uma solução aquosa.

No que diz respeito ao dextrano da presente invenção, a deposição de um cristal de dextrano é inibida ou a sua taxa de deposição é dramaticamente reduzida, conforme descrito acima. Deste modo, a solução preparada dissolvendo o dextrano pode ser utilizada, de forma efectiva, para utilizações práticas depois que um recipiente, tal como um recipiente de injeção de dextrano seja cheio com a mesma.

Na presente invenção, o boro contido no dextrano como matéria prima também inclui qualquer forma de átomo de boro ou um composto contendo átomo de boro.

(4) Processo para produzir dextrano cujo teor de boro é reduzido, que compreende tratar um dextrano contendo boro com um álcool inferior, para, deste modo, reduzir o teor de boro para um valor inferior a 0,30 µg/g (peso seco) calculado com base no átomo de boro; e

(5) O processo de acordo com o termo (4), em que o referido dextrano contendo boro como material de partida é na forma de um pó ou uma solução aquosa e é tratado com um álcool inferior.

O termo "teor de boro" utilizado na presente invenção refere-se a um valor (µg) em que uma quantidade de boro com base num peso seco (g) de dextrano contido num pó ou solução de dextrano da presente invenção é representado por cálculo com base no átomo de boro.

#### **Breve Descrição dos Desenhos**

A Fig. 1 é um diagrama esquemático que ilustra uma acção de boro para dextrano.

A Fig. 2 é um fluxograma que ilustra um processo de produção de dextrano.

#### **Descrição dos Numerais de Referência**

1: recipiente de dissolução de matéria prima, 2: recipiente de fermentação, 3: recipiente de precipitação, 4: recipiente de hidrólise, 5: filtro, 6: recipiente de precipitação fraccional, 7: recipiente de dissolução, 8: coluna de permuta de ião, 9: recipiente de dissolução, 10:

Os presentes inventores estudaram intensamente para resolver os problemas acima e, além disso, estudaram na suposição de que as impurezas contidas no dextrano produzido por meio de um processo convencional exercem uma influência sobre a deposição de um cristal de dextrano. Como resultado, obtiveram uma nova descoberta de que, surpreendentemente, o boro contido no dextrano tem uma função de acelerar a deposição de dextrano.

Com base em tal descoberta, os presentes inventores estudaram adicionalmente e verificaram um facto de que a deposição de um cristal de uma solução de dextrano é inibida, ou drasticamente reduzida, por meio do controlo do teor de boro no dextrano para um valor inferior a 0,30  $\mu\text{g/g}$  (peso seco) calculado com base no átomo de boro. Deste modo, a presente invenção foi completada.

Isto é, a presente invenção inclui as seguintes invenções:

(1) Dextrano cujo teor de boro é reduzido, sendo o referido teor de boro inferior a 0,30  $\mu\text{g/g}$  (peso seco) calculado com base no átomo de boro;

(2) Dextrano de acordo com termo (1), em que o referido teor de boro não é superior a 0,20  $\mu\text{g/}$  (peso seco) calculado com base no átomo de boro;

(3) Dextrano de acordo com termo (1) ou (2), com o qual um recipiente é cheio na forma de uma solução;

entanto, quando o dextrano obtido por meio de um processo convencional é dissolvido e um recipiente é cheio com a solução resultante, surge um problema de que um cristal de dextrano é passível de ser depositado como resultado de uma mudança na temperatura durante o armazenamento ou o transporte.

Quando se utiliza uma solução de dextrano como substituto do plasma ou como perfusato externo, é necessário que um cristal de dextrano não esteja depositado na solução de dextrano.

No entanto, uma vez que é difícil dissolver o cristal de dextrano quando o mesmo está depositado, mesmo quando se utiliza meios tais como aquecimento ou agitação, um recipiente de injeção cheio com uma solução de dextrano contendo um cristal depositado tem de ser descartado.

Constitui, deste modo, um objectivo da presente invenção proporcionar um dextrano que raramente causa a deposição de um cristal mesmo quando utilizado na forma de uma solução, um processo para produzir o mesmo e um dextrano com o qual um recipiente é cheio na forma de uma solução.

O documento GB-A-673103 descreve fracções de dextrano molecularmente uniformes. O documento JP-A-9239000 descreve um processo para preparar uma solução de dextrano com a finalidade de injeção.

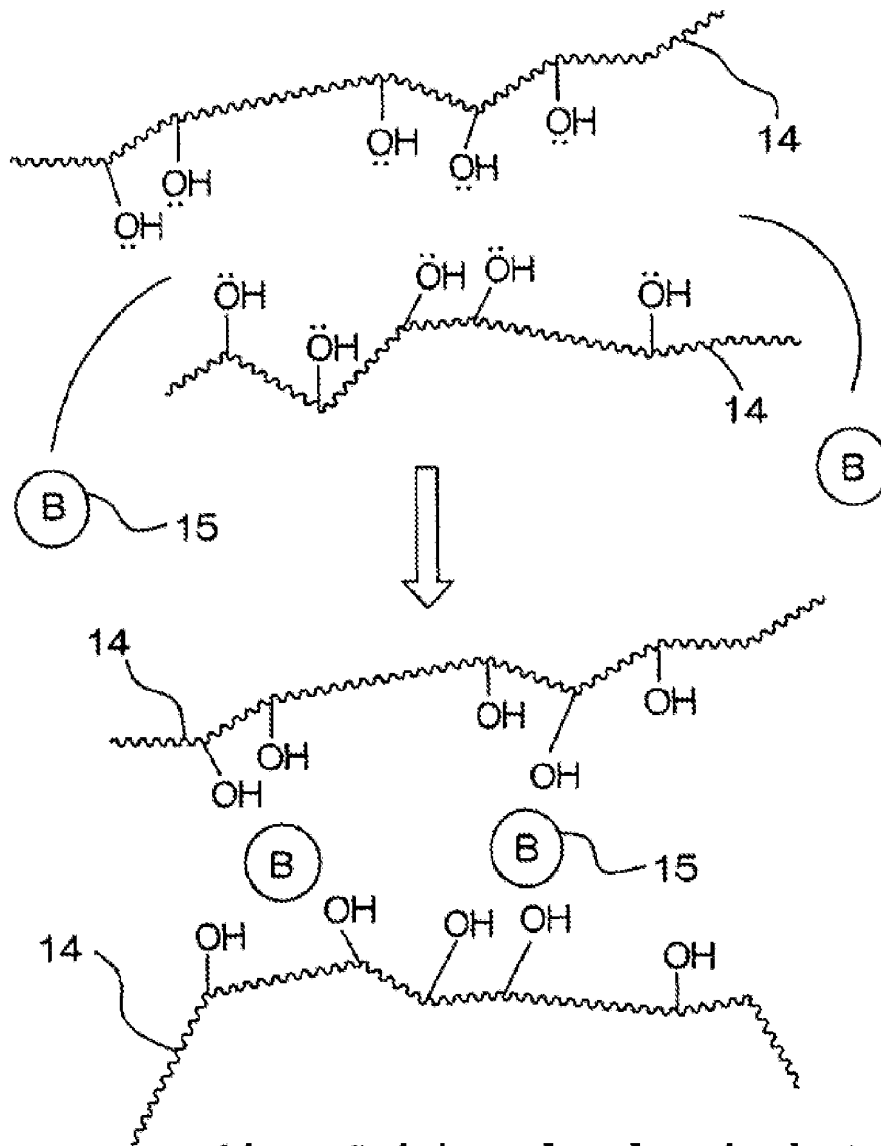
### **Descrição da Invenção**

O dextrano é produzido, de um modo geral, por meio de processos de produção conforme ilustrado na Fig. 2. Em primeiro lugar, a sacarose como matéria prima e um sal inorgânico, tal como o fosfato de dipotássio são carregados num recipiente 1 de dissolução de matéria prima, juntamente com vitaminas e água e, depois, dissolvidos. A solução de matéria prima é fornecida a um recipiente 2 de fermentação, onde a solução é fermentada por meio da adição de bactérias capazes de produzir dextrano. Depois de completa a fermentação, a solução fermentada é fornecida a um recipiente 3 de precipitação, onde o dextrano é precipitado pela adição de etanol e, depois, separado.

Num recipiente 4 de hidrólise, a hidrólise é conduzida pela adição de ácido clorídrico e, em seguida, as impurezas são removidas pela utilização de um filtro 5. Uma secção de dextrano, que é precipitada a uma concentração fixa de metanol, é colhida num recipiente 6 de precipitação fraccional e, depois de dissolver a secção de dextrano num recipiente 7 de dissolução, os sais são removidos numa coluna de permuta de iões 8. O dextrano é dissolvido uma vez mais num recipiente 9 de dissolução e, depois, fornecido a um secador por pulverização 13 por meio de um filtro 10, um evaporador 11 e um tanque de controlo 12, seguido por secagem por pulverização para obter-se um pó de dextrano.

O pó de dextrano assim obtido é utilizado como uma injeção no campo médico, depois de ser dissolvido numa solução isotónica de cloreto de sódio e um recipiente ser cheio com o mesmo e vedado, conforme descrito acima. No

FIG. 1



14... Cadeia molecular de dextrano  
15... Boro

