

13
2 Ejem



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Estudios Superiores
"CUAUTITLÁN"

SINTESIS DEL COMPLEJO HIERRO-DEXTRAN Y
MONOGRAFIA DE DEXTRANAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE;
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

OLIVIA GARCIA MELLADO

Director de Tesis: René Miranda Ruvalcaba

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México 1984



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION

I. DEXTRANAS

1. ANTECEDENTES

2. ESTRUCTURA

3. FUENTES PRINCIPALES DE OBTENCION

4. USOS.

II. COMPLEJO HIERRO DEXTRAN

1. ESTRUCTURA

2. FUENTES PRINCIPALES DE OBTENCION

3. USOS

4. ESTUDIO SOBRE IMPORTACIONES DE DEXTRANAS

Y COMPLEJO HIERRO-DEXTRAN.

III. DISCUSION

IV. CONCLUSIONES

V. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION.

El presente trabajo de Tesis tiene la finalidad de dar a conocer los aspectos generales de dos entidades químicas que poseen una gran variedad de aplicaciones tanto a nivel biológico como industrial. Se hace alusión a la estructura química, fuentes principales de obtención y usos de las Dextranas y el complejo Hierro-dextrán, este último es utilizado como un hematínico, es decir su principal función es la de tratar la anemia por deficiencia de Hierro en humanos y animales.

La importancia de las Dextranas radica en que es la materia prima principal para la obtención del complejo Hierro-dextrán.

I. DEXTRANAS.

1. ANTECEDENTES.

Dextrana es un nombre genérico utilizado para los polisacáridos de glucosa en los cuales por lo menos el 60% de enlaces glucosídicos son α -1 \rightarrow 6, este carbohidrato mucilaginoso es originado del jarabe de azúcar y de la fermentación de vegetales.

Su atención se dirigió por primera vez a mediados del último siglo debido a que este mucílago causo serios problemas en la industria del vino y del azúcar remolacha obstaculizando los filtros e interfiriendo en el proceso de cristalización por la elevada viscosidad de este material en aquella época. Se ha reportado que Pasteur¹ efectuó las primeras investigaciones de las dextranas en 1861. Scheibler^{2,3} en 1874 asignó la fórmula empírica correcta de $C_6H_{10}O_5$ para este mucílago. La fórmula molecular ahora conocida como $(C_6H_{10}O_5)_n$. Además se observó que este compuesto está estrechamente relacionado con el almidón y las dextrinas y por lo consiguiente se le llamo Dextrana. El primer trabajo químico y bacteriológico sobre las dextranas fue realizado por Tarr⁴ y colaboradores en Canada. Las preparaciones antes de 1937 carecían de pureza y por consecuencia daban resultados conflictivos; esta situación hizo que las evaluaciones de este trabajo --

fueran difíciles. En 1937 no obstante, Hibbert⁵ y colaboradores efectuaron la primera investigación sistemática de la estructura química de las dextranas y el trabajo ha dado muchas bases sólidas. Van Tieghem⁶ mostró que las enzimas liberadas por el *Leuconostoc mesenteroide* actúan sobre la sacarosa y son las responsables de su producción. La síntesis enzimática de las dextranas a partir del *Leuconostoc mesenteroide* se demostró por Hehre y Sugg^{7,8}. La estructura, obtención y usos de las dextranas son tratadas en forma detallada en las siguientes páginas de este trabajo.

2. ESTRUCTURA.

Las dextranas son polisacáridos que poseen unidades D-glucopiranosilo⁹ repetidas y eslabonadas con enlaces $(\alpha-1 \rightarrow 6)$ ^{10,11} en su cadena principal¹². Este tipo de enlace se encuentra en la molécula de dextrana en más de un 50%. También puede existir en algunas dextranas los enlaces $(\alpha-1 \rightarrow 6)$ y $6(\alpha-1 \rightarrow 3)$ de manera alternada^{13,14} en la cadena principal¹⁵, esto va a depender del tipo de dextrana y principalmente de la cepa de Leucoc nostoc mesenteroide que la haya originado.

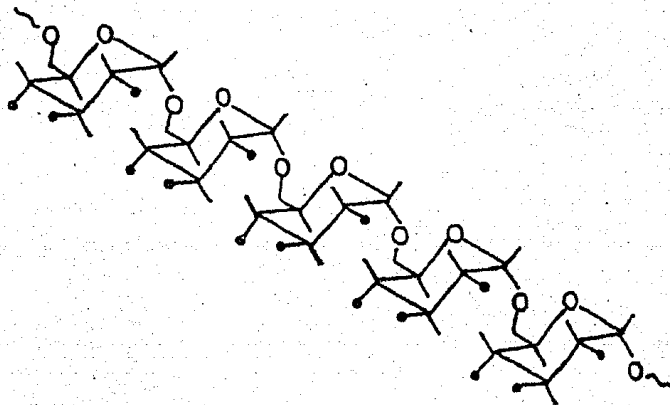
Las dextranas poseen dos formas estructurales¹⁶ en general, las cuales son:

- a) Linear.
- b) Ramificada.

La dextrana linear (figura 1), se caracteriza por tener enlaces $(\alpha-1 \rightarrow 6)$ y $(\alpha-1 \rightarrow 3)$ en una porción menor o nula en la cadena principal, esto se determinó mediante estudios de espectroscopía de resonancia magnética nuclear (¹H)¹⁶ y análisis de metilación⁹.

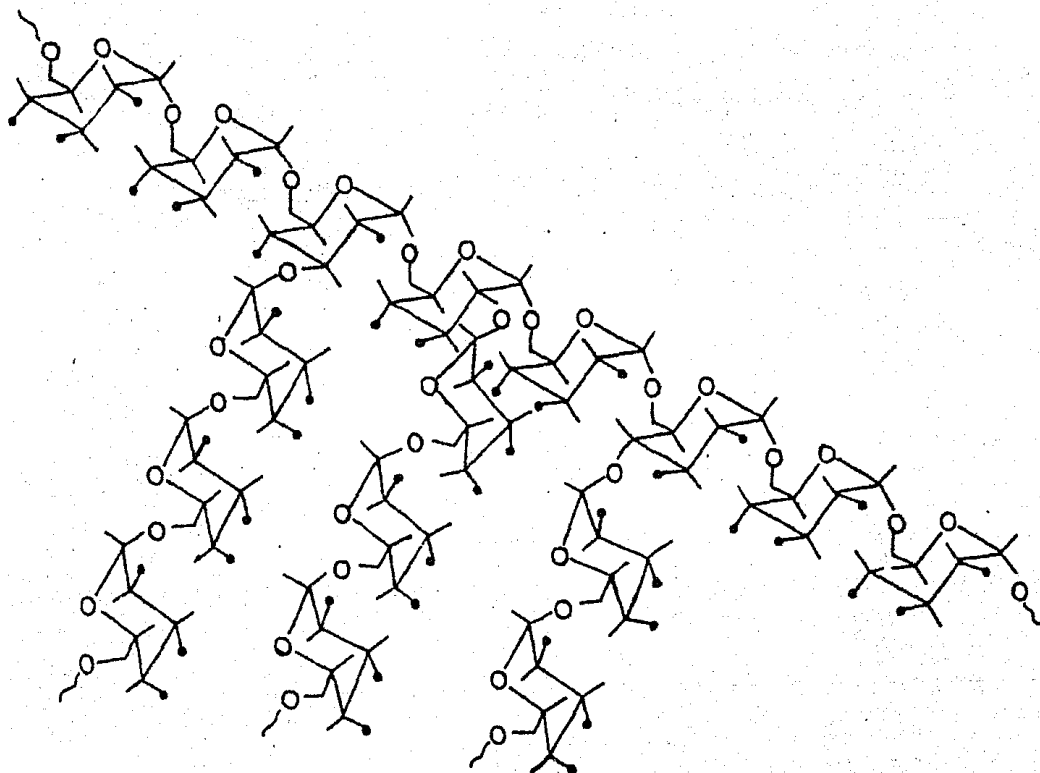
En la dextrana ramificada sus ramificaciones^{12,16,17,18} se presenta en la posiciones $(\alpha-1 \rightarrow 3)$, $(\alpha-1 \rightarrow 4)$ ¹⁹ y $6(\alpha-1 \rightarrow 2)$ ^{20,21} de unidades de α -D-glucopiranosas²²⁻²⁴ unidas con enlaces $(\alpha-1 \rightarrow 6)$ de la cadena principal, estas cadenas laterales tienen una longitud máxima

de 10 unidades¹⁵ de α -D-glucosa como propone Hibbert^{25,26} y colaboradores. Pero la longitud promedio de los residuos de unidades α -D-glucosa es de 6^5 . (figura 2).



• = -OH

Figura 1. Dextrana Linear



• = -OH

Figura 2. Dextrana Ramificada

Los porcentajes de enlaces son variables con respecto al tipo de cepa de *Leuconostoc mesenteroide* y por consiguiente tambien sus propiedades, lo anterior se puede verificar en la Tabla 1.

TABLE. 1.

PROPIEDADES FISICAS DE DIFERENTES DEXTRANAS

CEPA No. NHRL B-	PORCENTAJE DE ENLACE			ROTACION		VISCOSIDAD H ₂ O A 25°	SOLUBILIDAD
	1,6-	1,4-	1,3-	OPTICA D GOMI ₂	25 D IN KOH		
<u>TIPO "A"</u>							
1146	97	3	0	+214			
1064	96	4	0	214		1.245	+
1414	96	4	0	214		0.887	+ ^p
1145	96	2	2	214		0.869	+ ^p
512(F)	95	5	0	215	+203	1.029	+
640	95	5	0	214		0.953	+
1066	95	5	0	215		1.280	+
1208	95	5	0	213		0.521	+
1211	95	5	0	214		0.628	+
1308	95	5	0	219		0.843	+
1209	95	3	2	215		0.476	+ ^p
1119	94	4	2	217		0.693	+
						1.617	+
<u>TIPO "B"</u>							
1193	95	2	3	+218			
641	94	3	3	215		0.578	+
1387	94	3	3	217		1.041	+
1407	94	3	3	216		1.418	+
1419	94	3	3	217		0.578	+
1400	93	3	4	220		0.815	+
1401	93	3	4	215		0.795	+
1394	92	4	4	215		0.446	+
						2.020	+
<u>TIPO "C"</u>							
1389	85	7	3	+220			
1429	85	5	10		+210	1.102	+
1377	84	7	9	219		1.360	+ ^p
1411	82	8	10	217		1.364	+ ^p
1385	81	9	10	222	213	1.093	+
1374	81	7	12	220		0.995	+
1348-A	79	7	14	211		1.338	+

1439	81	6	13	221	0.475	+
1443	80	10	10	220	0.418	+

TIPO "D"

742	67	21	12	+223	0.296	+ _p
-L	81	19	0	212	0.152	+ _p
-S	57	17	6	226	0.326	+ _p
1299L	58	36	6	+216	0.873	+ _p 120°
S	50	50	0	212	0.469	+
1355L	88	9	3	206	1.115	-
S	57	8	35	220	0.193	+
1498A	91	9	0	212	1.156	+ _p
L	94	6	0	213	1.096	+
S	62	11	27	227	0.329	+

- TIPO "A" Dextranas de 0 - 2% de enlace 1→3
 "B" Dextranas de 3 - 6% de enlace 1→3
 "C" Dextranas de Más del 6% de enlace 1→3
 "D" Dextranas estructuralmente heterogeneas

Ingelman y Siegahn^{27,28} obtuvieron evidencias mediante microscopía electrónica con una amplitud de $30,000 \text{ \AA}$ que las dextranas pueden existir como un hilo delgado con un diámetro de 30 a 100 \AA . Las cadenas laterales requieren una anchura total de la molécula de 10 unidades de α -D-glucosa ó 50 \AA ²⁹. También unos pequeños nodos --- fueron situados uniformemente a lo largo del filo del hilo molecular de las dextranas a intervalos de 800 \AA , es decir 160 unidades de α -D-glucosa³⁰.

Los estudios que se efectuaron para determinar la estructura de las dextranas fueron los siguientes:

Análisis de metilación, hidrólisis ácida, oxidación con peryodato de sodio, espectroscopía infrarroja, rotación óptica, resonancia magnética nuclear (^1H), y estudios inmunológicos y de solubilidad.

ANÁLISIS DE METILACION.- Los estudios de metilación de las dextranas se efectuaron por los métodos de Haworth³¹ y Hakomori^{32,33}, sobre las dextranas completamente metiladas, se efectuó una hidrólisis metanólica, resultando una mezcla de D-glucósidos metilados⁵, los cuales son el 2,3, 4,6-tetra-O-metil-, 2,3,4-tri-O-metil-, 2,4-di-O-metil-, y 3,4-di-O-metil-D-glucosa, en proporciones diferentes dependiendo del grado de ramificación^{11,16,23} que presentan - las dextranas y del tipo de cepa de Leuconostoc mesenteroi

de que les da origen^{34,35,36}. Estos derivados metilados se caracterizaron por espectrometría de masas³⁷ y resonancia magnética nuclear (^{13}C)³⁸ (figura 3 y Tabla 2).

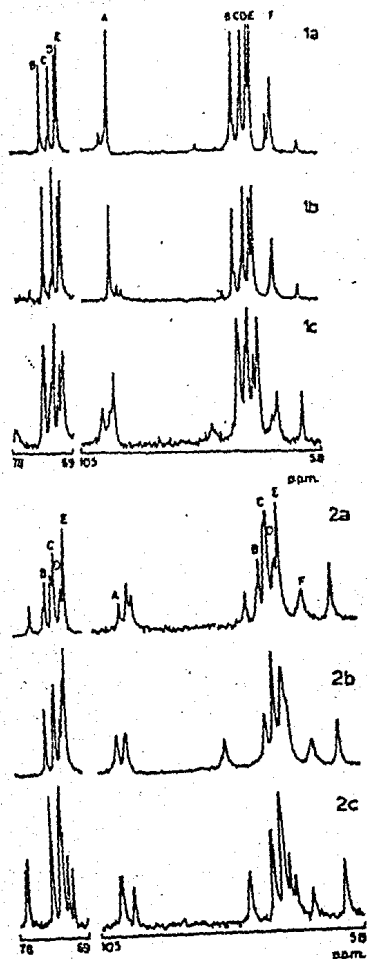


Figura 3. Espectro de RMN ^{13}C a 27° con 69-70 p.p.m., espectro intercalado (70°). 1a, Dextrana B-1351 fracción S; 1b, dextrana B-1399 fracción L; 1c, dextrana B-1254 fracción L.

2a, dextrana B-1299 fracción S (intercalado a 70°); 2b, dextrana B-1355 fracción S (intercalado a 90°); 2c, pullulano Y-6992 (intercalado a 50°).

TABLE 2 .

DESPLAZAMIENTO QUIMICO, INTENSIDADES RELATIVAS, Y $\Delta\delta/\Delta T$, PARA ESPECTRO DE RMN ^{13}C PARA D-GLUCANOS

Glucano B-1351 Fracción S Enlace (1→6) & (1→3)	B-1399 L (1→6) & (1→2)	B-1254 L (1→5) & (1→4)	B-1299 S (1→6) & (1→2)	B-1355 S (1→6) & (1→3)	Y-6992 (1→6) & (1→4)	Ciclohexamilosa (1→4) 102.30 (1.21)
100.29 (m, 1.15) ^a		101.03 (m, 1.11)		100.55 (1.09)	100.76 (1.36)	
A 98.71 (M, 1.58)	98.71 (M, 1.44)	98.70 (M, 1.55)	98.74 (1.68)	98.93 (1.38)	98.95 (1.16)	
	97.22 (m, 1.77)		97.18 (2.00)			
	96.37 (m, 1.72)		96.40 (1.88)			
81.55 (m, 2.50)				81.60 (3.18)		82.13 (1.41)
		79.54 (m, 2.01)			78.80 (3.07)	
	76.50 (m, 1.85)		76.42 (2.58)			
B 74.38 (M, 1.50)	74.40 (M, 1.42)	74.33 (M, 1.56)	73.84 (1.92)	74.36 (1.28)	74.38 (1.17)	74.24 (1.32)
						72.95 (1.43)
C 72.40 (M, 1.51)	72.40 (M, 1.42)	72.42 (M, 1.48)	72.39 (1.53)	72.62 (1.39)	72.51 (1.30)	72.62 (1.47)
D 71.16 (M, 1.52)	71.18 (M, 1.46)	71.17 (M, 1.46)	71.17 (1.68)	71.16 (1.39)	71.30 (1.63)	
E 70.52 (M, 2.01)	70.54 (M, 1.86)	70.44 (M, 2.10)	70.37 (2.10)	70.62 (1.37)	70.50 (1.75)	
	67.54 (m, 1.20)	67.64 (m, 1.01)			67.58 (2.37)	
F 66.55 (M, 2.29)	66.59 (M, 2.17)	66.55 (M, 2.30)	66.52 (2.42)	66.13 (2.77)		
	61.33 (m, 1.79)	61.55 (m, 1.95)	61.35 (2.20)	61.35 (1.91)	61.65 (1.80)	
					61.45 (1.80)	

^a El primer número es el desplazamiento químico en p.p.m. relativo a TMS. La letra (M) es para el pico mayor, (m) es para el pico menor. El número entre parentesis es $\Delta p.p.m./\Delta T$ (x100) correspondiente al desplazamiento químico (270).

Los azúcares metilados se trataron con aldonitrilos--peracetilados³⁹ (ANPA) los cuales se caracterizaron por espectrometría de masas y cromatografía de gases⁴⁰ (tabla 3).

TABLA 3.

TIEMPOS DE RETENCION EN G.L.C. DE ALDONITRILOS DE D-GLUCOSAS METILADAS OBTENIDAS POR LA HIDROLISIS ACIDA DE DEXTRANAS METILADAS.

D-glucosas metiladas	Columna A	Columna B
2,3,4,6-Tetra	1.00	1.00
2,4,6-Tri	1.57	1.32
2,3,4-Tri	2.09	1.69
3,4,6-Tri	1.96	1.51
2,4-Di	3.06	2.57
3,4-Di	3.86	2.04

A 5% Succinato de Butanodiol

B 5% Apiezon

Los derivados de (ANPA) de 2,3,4,6-tetra-, 2,3,4-tri-2,3-di- y 3,4-di-O-metil-D-glucosa se presentan en diversas proporciones. Los espectros de masas de los derivados de ANPA) presentan los iones primarios característicos de m/z 205 y m/z 161 para el 2,3,4,6-tetra-O-metil-D-glucosa, m/z 142 para el 3,4-di-O-metil-D-glucosa y -----

m/z 154 para 2,4-di-O-metil-D-glucosa.

El aislamiento del 2,3,4,6-tetra-O-metil-D-glucosa⁴⁰ -- indica que esta molécula constituye los grupos finales. - La 2,3,4-tri-O-metil-D-glucosa se manifiesta dando origen a los enlaces (α -1 \rightarrow 6). El aislamiento de 3,4-di-O--metil-D-glucosa y 2,4-di-O-metil-D-glucosa indica la pre--sencia de 3 puntos de ramificación, dos de O-3 y uno de --O-2. Este estudio es muy importante puesto que se obtiene una visión amplia de la estructura de las dextranas.

HIDROLISIS ACIDA.- De la hidrólisis ácida de la dex--trana ha resultado el aislamiento y la caracterización de el disacárido isomaltosa como 6-O- α -D-glucopiranosil-D--glucopiranososa determinado por cromatografía en papel^{27,41,42,43}. Usando la hidrólisis enzimática de la dextrana, - la isomaltosa y los siguientes homólogos superiores, nom--brados isomaltotriosa, han sido obtenidos en un 50% y 20% del producto, respectivamente^{43,44}. El aislamiento de --isomaltosa la cual con un elevado rendimiento proporciona una excelente confirmación que la unión estructural princi--pal es α -D-(1 \rightarrow 6). La hidrólisis parcial de una dex--trana altamente ramificada puede producir un di- y tri-sa--cárido conteniendo otros enlaces diferentes de (α -1 \rightarrow 6). Tal evidencia se estableció por la hidrólisis parcial de - la mezcla de dextranas producidas por el *Betacoccus arabi-*

nosaceous (Leconostoc mesenteroide de Birminham)⁴⁴, obteniéndose un disacárido que se comporta semejante a la nigerosa (3-O- α -D-glucopiranosil-D-glucopiranososa), y un trisacarido cuyas propiedades son correspondientes a la presencia de enlaces (α -1 \rightarrow 6) y (α -1 \rightarrow 3)⁴⁵. Las entidades anteriores se caracterizarón por cromatografía en papel utilizandose diferentes concentraciones y tipo de eluyentes (tabla 4).

TABLA 4.

HIDROLISIS ACIDA PARCIAL DE LA DEXTRANA

ELUYENTE	FRACC.	PESO PRODUCTO	AZUCARES PROBABLES (GP)
H ₂ O, (1.6 lt.).....	A	0.789	Glucosa
ETOH 5% (1), (1.5 lt)...	B	0.256	isomaltosa
ETOH 5% (2), (1.0 lt)...	C	trazas	Nigerosa
ETOH 10%, (1.6 lt.).....	D	0.150	Trisacaridos
ETOH 15%, (1.8 lt.).....	E	1.483	Sacaridos elevados
ETOH 35%, (2.0 lt.).....			

GP Cromatografía en Papel.

Esta clase de evidencia establece el tipo de enlace que están presentes en el polímero principal, pero con este estudio falta establecer la localización de los residuos. En orden para acertar la localización de los enlaces de un trisacárido que será aislado y caracterizado.

OXIDACION CON PERYODATO.- La medición de la cantidad de ácido fórmico liberado en la oxidación con peryodato⁴⁶ de un polisacárido⁴⁷ es un método para determinar la longitud de la cadena y fué propuesta en 1945^{48,49,50}. La desventaja de este método es el de no poder proporcionar información para diferenciar los tipos de enlace que constituye las dextranas directamente, sino que se tiene que titular el yodo para determinar el porciento de enlaces^{13,23}.

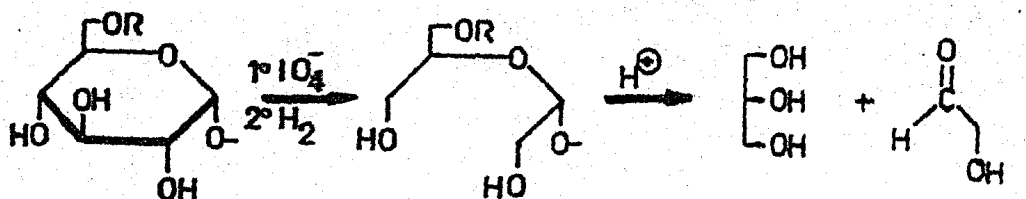
Smith⁵¹⁻⁵³ y colaboradores modificaron el método de oxidación con peryodato para poder determinar la naturaleza de los enlaces en el polisacárido. Lo que efectuaron fue la oxidación con peryodato del polisacárido, seguida de una reducción a los correspondiente alcoholes, continuando con la hidrólisis para fragmentar el polisacárido. Lo anterior puede identificar el tipo de enlaces presentes en la dextrana.

Ninguno de estos métodos, análisis del consumo de peryodato ó aislamiento de los productos orgánicos de la oxidación con peryodato, provee de información acerca de la po-

sición de los residuos en la molécula de dextrana. Por lo consiguiente la presencia de un incremento en la proporción de unidades enlazadas con enlaces (α -1 \rightarrow 6) ó (α -1 \rightarrow 3), indica un alto grado de ramificación⁵⁴.

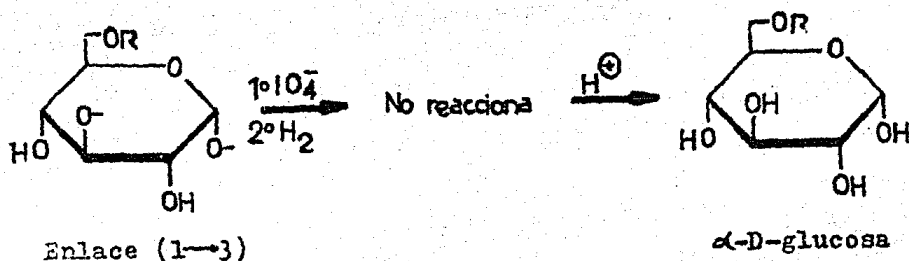
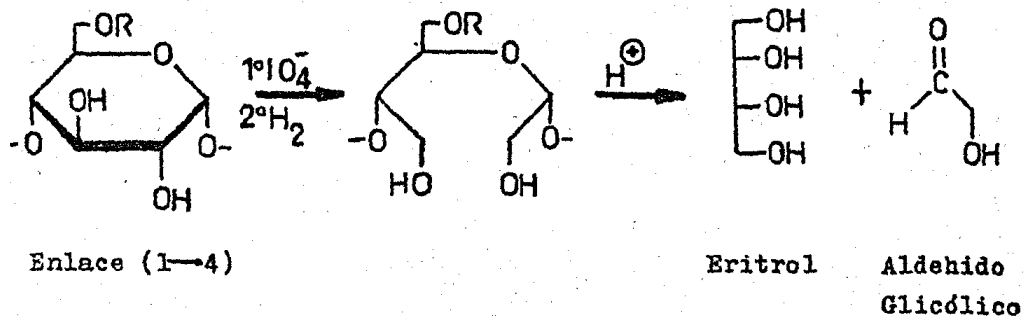
En suma, una elevada proporción de unidades enlazadas en (α -1 \rightarrow 6), como se indica en los resultados de oxidación con peryodato no necesariamente indica que la molécula sea lineal. Una molécula altamente ramificada tiene muchos grupos no reducibles, los cuales son indistinguibles de las unidades enlazadas en (α -1 \rightarrow 6)¹³.

Este proceso que presenta la dextrana se puede observar en la figura 4.



Enlace (1 \rightarrow 6) ó
Residuo terminal
No-reductor

Glicerol Aldehído
 Glicédico



R = H ó Unidades de α -D-glucopiranosilo

Figura 4. Productos resultantes de la oxidación, reducción e hidrólisis de los enlaces (1→6), (1→4) y (1→3) en la dextrana.

Las continuas investigaciones por Smith y sus colaboradores (sobre la oxidación con peryodato controlada, seguida por la reducción y la hidrólisis) indudablemente incrementa la importancia de la técnica de peryodato como una herramienta en la determinación no solamente del tipo de enlace, sino también en la localización de los residuos de diversas dextranas⁵⁵⁻⁵⁸.

ESPECTROSCOPIA INFRARROJA.- Burket y Melvin⁵⁹ reportaron que las dextranas de diversos microorganismos muestran bandas de absorción a 788 cm^{-1} . Otros trabajos confirman este hecho^{60,61} y correlacionan un incremento de intensidad a 794 cm^{-1} por la presencia en la dextrana de unidades resistentes a la oxidación con peryodato; esto tentativamente fue considerado como la existencia de residuos de D-glucosa unidos con enlaces (α -1 \rightarrow 3) ó (α -1 \rightarrow 2), y (α -1 \rightarrow 4)^{60,61}. La espectroscopía infrarroja también es utilizada para distinguir los anómeros α -D- y β -D- en las dextranas^{59,62-66}.

Las características principales que presentan las dextranas en el espectro de infrarrojo es la aparición de una banda de absorción a $788 - 794 \text{ cm}^{-1}$, la cual es atribuida a el anómero⁶², y a los enlaces α -D-(1 \rightarrow 3)⁶³⁻⁶⁵ - mientras que las bandas cerca de las regiones de 765, 905 y 915 cm^{-1} se asignan a los enlaces α -D-(1 \rightarrow 6)^{65,66}.

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (^1H).- Debido a las diferencias en protones cercanos en las dextranas lineal y -ramificada, el espectro de resonancia magnética protónica puede mostrar diferencias significantes, las cuales pueden ser referidas a las ramificaciones. En base a esto la --espectroscopia de resonancia magnética nuclear (^1H) puede ser verdaderamente utilizada para detectar ramificacio-nes y estimar su dimensión en la dextrana.

Las dextranas lineal y ramificada presentan los siguien-tes espectros de resonancia magnética nuclear (^1H)⁶⁷, --figuras 5 y 6.

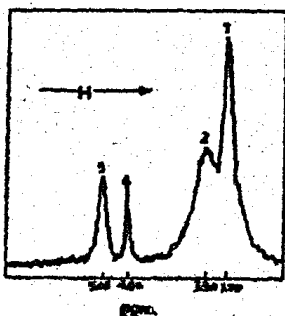


Figura 5. Espectro de RMN de la dextrana lineal.

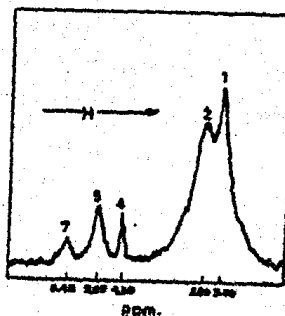


Figura 6. Espectro de RMN de la dextrana Ramificada.

Las señales representadas en los espectros anteriores - muestran los resultados siguientes como se observa en la - tabla 5.

TABLA 5.

Espectro	Pico	Protones responsables	Desplazamiento químico (p.p.m.)	
Dextrana lineal	1	C ₅ , C ₆	3.70	
Dextrana ramificada	1		3.72	3.70
Dextrana lineal	2	C ₂ , C ₃ , C ₄	3.96	
Dextrana ramificada	2		3.90	3.90
Dextrana lineal	5	C ₁ (enlace 1,6)	5.05	
Dextrana ramificada	5		5.05	5.05
Dextrana ramificada	7	C ₁ (no-enlace 1,6)	5.40	5.40
Dextrana lineal	4	DOH	4.80	
Dextrana ramificada	4		4.80	4.80

Este método solo es una base para distinguir entre una dextrana lineal y una ramificada, pero su inconveniencia - es el de no distinguir entre los enlaces 1,2- , 1,3- y -- 1,4-⁶⁷. Este estudio fué complementado con espectroscopía infrarroja, análisis de metilación y algunos estudios

antes mencionada.

ROTACION OPTICA.- La rotación óptica es en el campo de la química de los carbohidratos, una constante física muy utilizada y fácilmente obtenida. Puesto que la actividad óptica está en función de los grupos circunstantes, en la asimetría del átomo de carbono, un cambio en la actividad óptica nos refleja un cambio en la estructura de la molécula.

Las dextranas presentan valores para la rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ ⁶⁹ en un intervalo pequeño, pero muy próximo a $+200^\circ$ a $+203^\circ$ lo cual nos indica la presencia del anómero α -D en la dextrana (en agua a una concentración del 3 a 10%)⁴⁰.

Jeanes⁹ y colaboradores fueron los primeros en efectuar una investigación sistemática en la rotación óptica específica⁷⁰ de las dextranas. Ellos obtuvieron una correlación aproximada entre la rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ (en formamida) y el contenido de enlaces (α -1 \rightarrow 3) presentes en las dextranas. El análisis para enlaces (α -1 \rightarrow 3) fue llevado a cabo por el uso de la oxidación con peryodato y espectroscopía infrarroja⁹. Una interesante observación fue que el contenido de enlaces (α -1 \rightarrow 4) no parece influenciar la rotación específica, mientras que esta constante se incrementa proporcionalmente con el contenido de enlaces (α -1 \rightarrow 3), reiterando la ramificación que pre-

senta las dextranas debido a la fuerte influencia de estos enlaces^{55,71}.

En cambio cuando se tiene un 0% de enlaces (α -1 \rightarrow 3) se observa una menor rotación óptica menor, la cual es de +194.5° indicándonos que la dextrana no presenta ramificaciones y esto se debe a la ausencia de enlaces α -D-(1 \rightarrow 3)⁷¹.

También se analizó a las dextranas por rotación óptica específica^{72,73}, formando con estas complejos cupramonio, lo cual nos confirma lo antes mencionado^{74,75}.

Este es un método importante para la determinación de la estructura de las dextranas, debido a que nos detecta si presentan ó no ramificaciones y además nos proporciona una información sobre la configuración de los carbonos anómericos.

SOLUBILIDAD.- El término soluble y poco soluble es relativo e indica el orden de precipitación de una solución acuosa de dextrana, mediante el grado de adición de alcohol etílico^{9,76,77}.

La solubilidad es un estudio importante para poder determinar la estructura de este polisacárido debido a que ciertas dextranas, algunas de sus fracciones son difíciles de solubilizarse en agua y se ha propuesto que contienen enlaces glucosídicos α -D-(1 \rightarrow 3)^{78,79}, disminuyendo el por

centaje en el contenido de enlaces α -D-(1 \rightarrow 6) de residuos de glucopiranosilo⁷⁷. Por lo antes expuesto se puede observar que la solubilidad es un factor muy importante para poder indicarnos el ó los tipos de enlaces que predominan en esta entidad, y además nos da una pauta para verificar si existe ó no ramificaciones en las dextranas.

Las diferentes fracciones se han aislado presentando -- los siguientes datos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear (^{13}C)⁷⁷, (figura 7 y tabla 6).

Las dextranas aún en soluciones muy diluidas, muestran una viscosidad anormal⁹, debido a la asociación de sus moléculas. Muchas propiedades en las soluciones pueden ser explicadas asumiendo una estructura de hélice para la dextrana⁸⁰. El tratamiento con ultrasonido ó ácido de las soluciones de este polisacárido destruye irreversiblemente la estructura de hélice, así mejorando la solución. Parece que la estructura de hélice solo se presenta cuando es obtenida enzimáticamente.

ESTUDIOS INMUNOLOGICOS.- La capacidad de algunas dextranas de precipitar la anti-dextrana humana de diferentes sueros de especificidad (α -1 \rightarrow 6) ha sido establecida para correlacionar la proporción de unidades anhidroglucopiranosas enlazadas en (α -1 \rightarrow 6)⁸¹. La diferencia en la actividad inmunoquímica, provee nuevas evidencias para

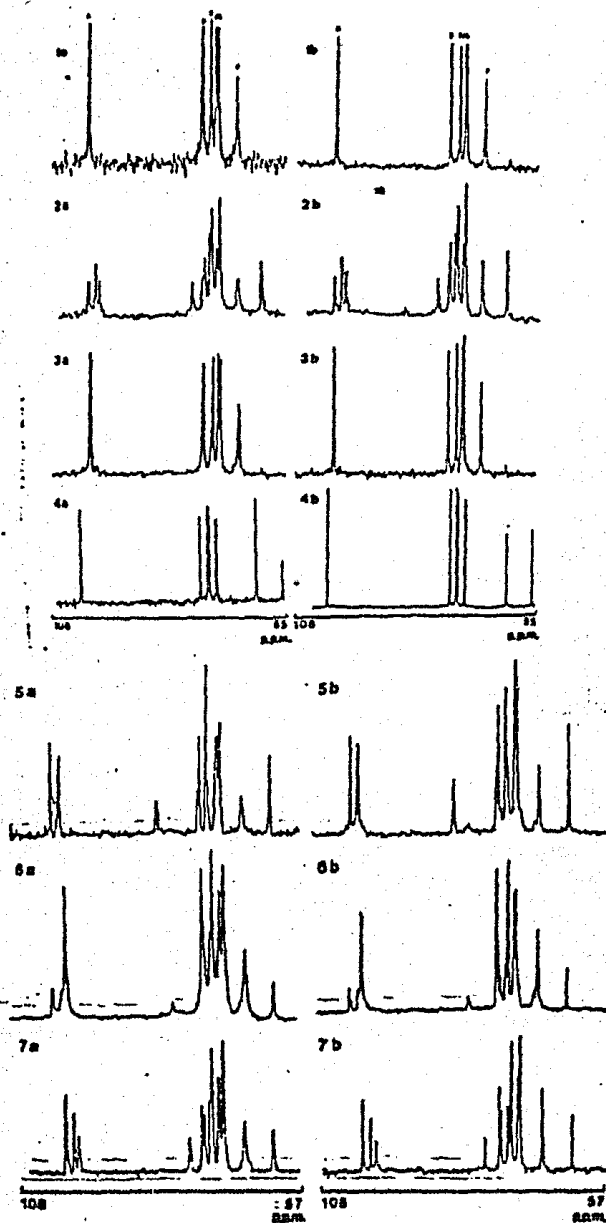


Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C a 34° (designado para a) y a 90° (designado para b) para 1, dextrana B-1254 — fracción L (\$); 2, dextrana B-1299 fracción L; 3, dextrana B-1355 fracción L; 4, metil α -D-piranosido; 5, dextrana B-742 fracción S; 6, dextrana B-742 fracción L; 7, dextrana B-1402.

TABLA 6.

DESPLAZAMIENTO QUIMICO, INTENSIDADES RELATIVAS, Y $\Delta\delta/\Delta T$ DE ESPECTRO ^{13}C PARA GLUCANOS

NRRL número de microorganismo productor del D-glucano.

B-1254 Dextrana Fracción L (8) Enlace α -(1 \rightarrow 6)	B-1299 L α -(1 \rightarrow 2), α -(1 \rightarrow 6)	B-1355 L α -(1 \rightarrow 6)	B-742 S α -(1 \rightarrow 3), α -(1 \rightarrow 6)	B-742 L α -(1 \rightarrow 4), α -(1 \rightarrow 6)	B-1402 α -(1 \rightarrow 2), α -(1 \rightarrow 6)	Metil α -D- glucopiranosido
			100.33 (M, 1.11) ^{a, b}	100.97 (m, 1.20) ^a 99.25 (m, 1.67)		100.13 (1.56)
A ^c 98.65 (1.57) ^d	98.71 (1.57) 97.24 (1.82) 96.39 (1.75)	98.76 (1.43)	98.84 (M, 1.51)	98.66 (M, 1.67)	98.76 (1.75) 97.21 (2.00) 96.39 (1.90)	
	76.47 (2.43)		81.66 (m, 2.34)	79.46 (m, 1.81)	76.47 (2.70)	
B 74.35 (1.54)	74.30 (1.61) 73.86 (1.89) 72.77	74.45 (1.37)	74.39 (m, 1.40) 73.98 (M, 1.62) 72.80 (M, 1.40)	71.34 (M, 1.64)	74.36 (M, 1.67) 73.85 (m, 2.00) 72.81 (m, 1.89) 72.68 (m, 1.74)	74.01 (1.62)
C 72.34 (1.37)	72.34 (1.54)	72.46 (1.37)		72.77 (s, 1.57) ^a	72.35 (M, 1.70)	
D 71.14 (1.57)	71.17 (1.57)	71.25 (1.41)	71.09 (m, 2.21)	72.39 (M, 1.61)	72.35 (M, 1.70)	72.46 (1.48) 72.13 (1.63)
			71.08 (M, 1.41) 70.97 (m, 1.39)	71.18 (M, 1.64)	71.14 (M, 1.77)	
E 70.50 (2.05)	70.41 (1.97)	70.65 (1.82)	70.50 (M, 1.82)	70.51 (M, 2.15)	70.44 (M, 2.33)	70.50 (1.82)
F 66.72 (2.31)	66.61 (2.17) 61.38 (1.98)	66.72 (2.07)	66.54 (m, 2.10) 61.50 (M, 1.00)	66.63 (M, 2.36) 61.52 (m, 2.16)	66.84 (2.10) 61.41 (2.18)	55.94 (1.32)

^a La letra (M) corresponde al pico mayor, (m) para el pico menor, (s) pondiente para el desplazamiento químico. La letra A-F corresponde al microorganismo en p.p.m. relativo a tetrametilsilano, a 34°.

^b El número entre parentesis para Δ (p.p.m.) ΔT (x100) corresponde a dextrana 1'noer. El primer número es el desplazamiento químico.

la poco usual estructura química de estas dextranas, ya -
que muestran diferencias en sus anticuerpos específicos⁸².
Un suero conteniendo solamente anti-dextrana de especifici-
dad (α -1 \rightarrow 6), mientras que otro tiene involucrados --
los anticuerpos específicos para los enlaces (α -1 \rightarrow 4)
y (α -1 \rightarrow 3)^{83,84,85}.

Como antes se mencionó los sueros son específicos para
la identificación de los enlaces (α -1 \rightarrow 6), (α -1 \rightarrow 4)
y (α -1 \rightarrow 3), para proporcionarnos una caracterización
de la estructura de las dextranas y además nos puede dar -
información sobre sus ramificaciones.

3. FUENTES PRINCIPALES DE OBTENCION.

Las dextranas pueden ser obtenidas por Síntesis Química y de Fuentes Naturales.

SINTESIS QUIMICA.

Solamente una dextrana se ha preparado mediante síntesis química. La síntesis de el α -(1 \rightarrow 6)-anhidro-D-piranososa, se efectuó por un proceso estereoespecífico, a partir de 1,6-anhidro-2,3,4-tri-O-bencil β -D-glucopiranososa⁸⁶, esta fué disuelta en cloruro de metileno, a -78° -- con pentacloruro de fosforo, la polimerización se efectuó mediante una técnica al alto vacío. Las proporciones en que se efectuó la polimerización fue de 10 a 20% en moles del agente catalizador y una concentración del monómero de un 20 a 30%, para la formación del polímero, que es un derivado tribencílico de peso molecular de 42,000 a 76,000 y una rotación molecular de +472 a +489 y una viscosidad correspondiente de 0.25 a 0.38.

Posterior a la polimerización se efectuó una debencilación, la cual se realizó por una lenta adición del polímero en dimetoxietano puro y un exceso de sodio en amoniaco líquido agitándose por una hora. Después se adicionó -- una cantidad equimolar de cloruro de amonio y el solvente se removió por una corriente de nitrógeno, obteniéndose un sólido. Este fue purificado por una diálisis y clari

ficado mediante centrifugación. La síntesis total se efectuó con un rendimiento total de un 80 a 85%.

Este polisacárido semejante a las dextranas naturales⁹ se disuelve optimamente en agua fría $\approx 5^\circ$ para formar una solución opalescente. Su viscosidad intrínseca en agua a 30° es de 0.180 a 0.191⁸⁷.

El estudio de difracción de rayos X de el polímero sintético difiere en el esqueleto de una dextrana natural - ligeramente ramificada, en que el primero presenta alta - cristalinidad⁸⁸.

La rotación óptica del polímero sintético presenta un valor de $[\alpha]_D^{25} +196$ a $+200^\circ$ en agua⁹.

El espectro de infrarrojo es parecido al de la glucosa, excepto que en hidrógeno axial del C-1, debido a que deforma la banda a $891 \pm 7 \text{ cm}^{-1}$ que es característico del enlace β ^{8,9}, el cual parece estar ausente.

La expansión de el espectro de RMN del deuterio de la dextrana sintética en agua deuterada conteniendo una intensidad de resonancia del hidrógeno ecuatorial a 5.05⁹⁰ y no fue la resonancia del protón axial a 4.5 a 4.6^{68,91}, aunque se puede observar el 1 ó 2% de enlaces presentan la configuración .

Esta síntesis presenta una elevada estereoespecificidad en el proceso, comprendido por ambas consideraciones, tanto la mecanística como la termodinámica^{92,93}.

FUENTES NATURALES DE OBTENCION.

Las fuentes naturales de obtención de las dextranas se pueden efectuar por dos rutas biosintéticas. La primera se lleva a cabo por una síntesis fermentativa y la segunda mediante una síntesis Enzimática.

Antes de mencionar como se efectúan las dos rutas biosintéticas, hablaremos de las características de el microorganismo precursor de las dextranas.

El género *Leuconostoc* son cocos gram positivos⁹⁴, se presentan en forma de cadenas cortas⁹⁵. Son heterofermentativos, microaerofílicos y catalasa negativo, algunas veces se detecta la producción de gas en presencia de azúcar. Las colonias⁴ sobre un medio de agar sin azúcar son pequeñas, grizáceas y lisas.

Las dextranas⁹⁶ son productos biosintéticos producidos por un microorganismo del género *Leuconostoc*⁹⁷, este se le denomina *Leuconostoc mesenteroide*⁹⁵ y se clasifica dentro de la familia Lactobacteriaceae, tribu Streptococceae y pertenece al género *Leuconostoc* y a la especie *L. mesenteroide*⁹⁸.

Esta es la especie más importante debido a que produce una gran cantidad de dextrana viscosa, cuando crece en un medio que contiene sacarosa ó dextrosa, también se ha utilizado otro microorganismo de este género para la pro-

ducción de dextrana, pero con menor frecuencia, debido a que la dextrana que produce es de menor calidad y además tiene muy poca actividad bioquímica, este microorganismo es el *Leuconostoc dextranicum*⁹⁹⁻¹⁰¹. En la tabla 7 se observa la actividad bioquímica de el *Leuconostoc mesenteroide* y *dextranicum*, debido a que ambos tienen la capacidad de fermentar ciertos carbohidratos¹⁰².

TABLA 7.

Especie	Acido a partir de						Prod. de mucílago
	Arab.	Xil.	Dex.	Man.	Lac.	Sac.	
<i>L. mesenteroide</i>	+	+	+	+	+	+	+++
<i>L. dextranicus</i>	-	-	+	+	-	+	+

El *Leuconostoc mesenteroide* se presenta en forma de pares de cadenas de cocos⁹⁵, en un medio conteniendo glucosa ó sacarosa, rodeada por una cubierta gelatinosa espesa. Las colonias sobre sacarosa⁹⁹ en agar son grandes y mucoides, pero son pequeñas y lisas cuando carecen de azúcar el medio de cultivo. El crecimiento es a 37°C, pero la temperatura óptima es cerca de 25°C.

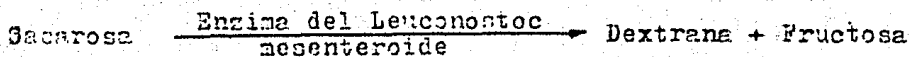
La cápsula del *Leuconostoc mesenteroide* se supone que la compone la dextrana, pero esto no se ha comprobado todavía¹⁰³.

El *Leuconostoc mesenteroide* puede ser aislado sobre un medio de agar conteniendo extracto de levadura, peptona y dextrosa ó sacarosa a un pH 6.7 a 7.0 bajo un 5 a 10% de dióxido de carbono.

A. SINTESIS FERMENTATIVA.

Hay procesos en el cual el producto final es una sustancia sintetizada por un microorganismo; una gran y más compleja molécula producida de uno ó más constituyentes del medio. Esta sustancia son las dextranas.

La reacción general involucrada puede ser como muestra la ecuación 1.



Ec. 1

La enzima del *Leuconostoc mesenteroide* polimeriza la

porción de glucosa de la sacarosa, pero no la fructosa. La sacarosa tiene un peso molecular de 342 g/mol, mientras que la dextrana producida tiene un peso molecular - alrededor de algunos miles a cientos de millones de --- g/mol. Una comparación de estos pesos moleculares da u na idea de la complejidad de la molécula fabricada de un fragmento de el sustrato.

Las etapas involucradas en el proceso fermentativo -- puede ser resumida en la figura 8²².

a. Preparación del medio de cultivo.

En esta etapa se prepara el medio de cultivo que se - va a utilizar para la fermentación e inóculo del microorganismo (Leuconostoc mesenteroide). El medio de cultivo¹⁰⁴, consiste principalmente de sacarosa y agua pero también contiene nitrógeno y fuentes vitamínicas más una pequeña porción de minerales. En el medio de cultivo - es necesario que contenga sustancias accesorias para una mejor promoción del crecimiento del Leuconostoc mesenteroide¹⁰⁵, tales como, extracto de levadura¹⁰³, peptona, - purina y bases pirimidicas⁹⁷. Gaines y Stahly¹⁰⁶ reportaron otras sustancias esenciales como la tiamina, pentotenato de calcio, ácido nicotínico y probablemente biotinna.

Otras sustancias que han sido adicionadas a el medio - de cultivo para incrementar la producción de dextrana --

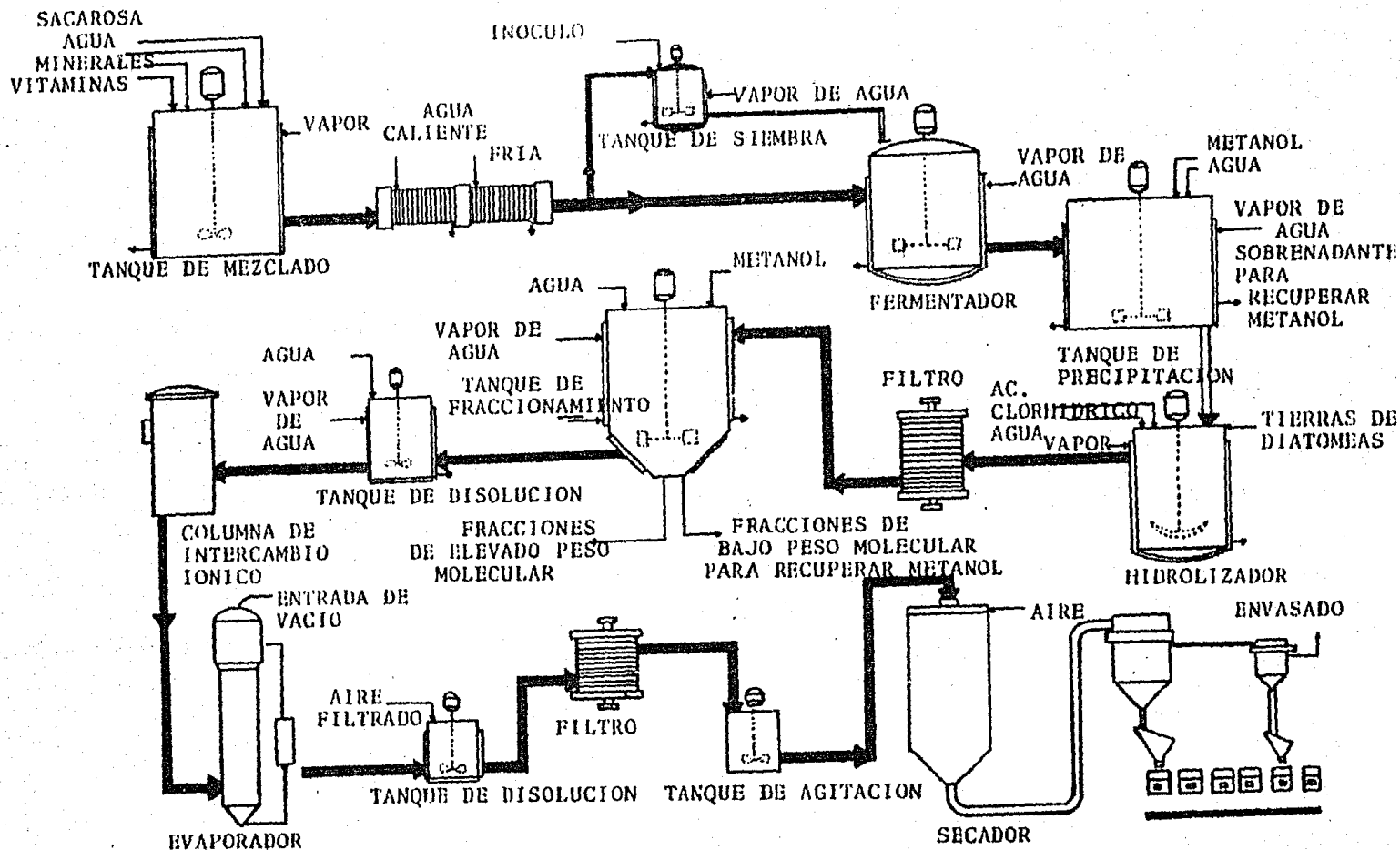


Figura 8. PROCESO FERMENTATIVO DE DEXTRANA

son: jarabe de maple¹⁰⁷, sulfato de magnesio y amonio¹⁰³, carbonato de calcio³⁰, sulfato de magnesio heptahidratado³⁰, K_2HPO_4 , complejo de la vitamina B¹⁰³. También se ha visto que las melasas¹⁰⁸ podrian producir dextranas, debido a su contenido de sacarosa¹⁰⁷.

Todos los constituyentes del medio de cultivo para la fermentación se le adiciona suficiente agua para su disolución a una temperatura de 60°C.

b. Esterilización del medio de cultivo.

El medio de cultivo es esterilizado mediante un intercambio de calentamiento y posteriormente se enfria a 25°C para la fermentación. El medio de fermentación es pasado directamente a el fermentador y parte del medio a el tanque de siembra.

c. Preparación del inóculo.

En el tanque de siembra se inocula el Leuconostoc mesenteroide¹⁰⁸. En esta etapa el crecimiento se efectúa por duplicado para asegurar un mínimo de crecimiento disponible del microorganismo. Las condiciones de aire y de temperatura son controladas a $25^{\circ} \pm 0.5^{\circ} C$.

d. Fermentación.

El contenido del tanque de siembra¹⁰⁷ es transferido a el fermentador¹⁰⁹ para inocular el microorganismo ya desarrollado, la temperatura en el fermentador es mante-

nida a $25^{\circ} \pm 0.5^{\circ}C$

El fermentador¹¹⁰ es equipado con agitador de turbina. Puede ser usado continuamente o intermitentemente y ayudando el control de temperatura. El fermentador es revisado cada 24 hrs.

Como el proceso de fermentación presenta un descenso del pH y un aumento de la viscosidad, debido a lo anterior se recolecta una muestra del medio ya inoculado, -- hasta que el pH haya descendido aproximadamente a 4.5, -- se juzga que la fermentación es completa. La viscosidad a este punto varía entre 400 y 700 cs.

e. Precipitación.

Cuando la fermentación es completa se pasa a un tanque de precipitación, aquí la solución es agitada y el pH ajustado, adicionando posteriormente un volumen cuantitativo de metanol,⁹ igual al volumen del medio de fermentación. La temperatura es controlada dentro de $1^{\circ}C$.

Durante esta operación principalmente la solución de dextrana original es precipitada¹¹¹. La gran cantidad de impurezas, tales como sacarosa sin reaccionar, fructosa, alcoholes de elevado peso molecular, ácidos orgánicos, materiales nitrogenados y proteínas remanentes en el sobrenadante de la solución alcohólica. El metanol es recuperado por una redestilación. La recuperación --

por ciclo es de un 96%.

La dextrana precipitada se le adiciona agua estéril - libre de pirógenos y ablandada con zeolita de sodio, para la disolución de la dextrana se aplica una temperatura de 60°C a 70°C y el proceso de precipitación es repetido para remover los contaminantes ocluidos de la primera precipitación. Después de remover el líquido sobrenadante para recuperar el metanol, la dextrana una vez más es disuelta en agua libre de pirógenos a una temperatura de 60°C a 70°C.

f. Hidrólisis.

Posteriormente la solución es transferida a un tanque de hidrólisis¹¹², luego se le adiciona ácido clorhídrico y se aplica vapor a el tanque de hidrólisis para mantener una temperatura de hidrólisis de 100° a 105°C^{22,113,114}.

El curso de la hidrólisis¹¹⁵ es seguido por la medición de la viscosidad, la lectura se efectua hasta que la viscosidad sea próxima a 10 cs. La velocidad de hidrólisis es retardada por enfriamiento de la solución, - cuando esta ha sido enfriada y neutralizada, su viscosidad es menor que 5.0 cs.^{116,117}, la solución es neutralizada con NaOH.

g. Purificación.

La solución en el tanque de hidrólisis se le adiciona

tierras de diatomeas, y la solución es transportada hacia una prensa de filtración de platos horizontales. Posteriormente a la filtración para purificar la solución⁹ es transferida a un tanque de fraccionamiento.

La solución después de la hidrólisis contiene moléculas de dextrana con variación de peso molecular desde unos cuantos cientos hasta cerca de un millón. Durante la precipitación fraccional las moléculas de dextrana de tamaño correcto para uso clínico de peso molecular de 25,000 a 200,000 son separadas de las fracciones de elevado a bajo peso molecular. La temperatura es controlada dentro de 1°C durante el fraccionamiento.

La solución después de la hidrólisis es transferida al tanque de fraccionamiento y se adiciona una cantidad cuantitativa de metanol⁹. La solución es agitada durante y después de la adición de metanol. El material que contiene en su mayor parte son dextranas de elevado peso molecular y son precipitadas. Posteriormente se adiciona otra cantidad de metanol y se precipita las dextranas de uso clínico. Y las dextranas de bajo peso molecular se encuentran en el sobrenadante.

Después que la fracción de dextrana que se quiere obtener se redissuelve con agua libre de pirógenos para disminuir su viscosidad y el proceso de fraccionamiento es imperfecto se vuelve a efectuar repetidos fraccionamientos.

tos para producir el material con el peso molecular requerido.

h. Desionización.

Se adiciona suficiente agua a la dextrana para reducir la viscosidad y esta solución fluye fácilmente hacia una columna de desionización²² para concentrar la solución.

i. Evaporación.

De la columna de desionización la solución es pasada directamente a un evaporador y la evaporación de la solución es continua²² hasta alcanzar una concentración adecuada para su rociado en seco. Luego la solución de dextrana es transferida a un filtro de purificación, con aproximadamente 0.5% de aire filtrado, la cual es bombeada a un tanque de alimentación para el rociado en seco.

j. Secado.

La etapa final en el proceso es el rociado en seco²². El contenido de humedad que la solución debe de contener es aproximadamente del 1% para obtener el producto final, que es un polvo blanco con un tamaño de partícula de 40 micrones.

Los métodos para la separación de las dextranas por esta síntesis no ha tenido modificaciones recientes, solo algunos refinamientos han sido patentados, y el proceso

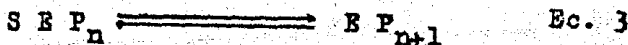
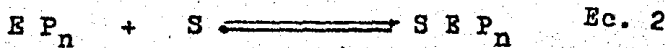
so es semicontinuo¹¹⁸.

B. SINTESIS ENZIMATICA.

La síntesis enzimática de la dextrana fue iniciada por Hehre y Sugg^{7,8}, ellos demostraron la capacidad de los extractos de células libres de *Lecunostoc mesenteroide* para catalizar la formación de dextrana¹¹⁹.

La enzima involucrada en esta síntesis fue llamada -- dextransacarosa por Hestrin^{120,121} y fué establecida en la clase general de las transglicosilasas¹²²⁻¹²⁴.

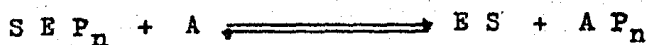
Ebert¹²⁵⁻¹²⁹ y colaboradores proponen un mecanismo en dos etapas para la propagación de la cadena de dextrana, como se observa en las ecuaciones 2 y 3.



Donde E es la enzima, S es la sacarosa, P_n es una mo-

lécua conteniendo n unidades D-glucopiranosilo, F es la fructosa y $S E P_n$ es un complejo.

$S E P_n$ es relativamente estable y su disociación controla la velocidad de toda la reacción. La ramificación de la cadena de dextrana se detiene solamente cuando la molécula es separada del complejo enzimático. La acción de diferentes aceptores (A) separan a las moléculas de dextrana de la enzima y el crecimiento del polímero se conduce a la terminación de la reacción, ecuación 4.



Ec. 4

La sacarosa es un aceptor, mientras que es favorecido como substrato y en elevadas concentraciones, tiene una acción inhibitoria. Las ramificaciones^{69,130} en las moléculas de dextrana son producidas debido a que las dextranas que se formaron al inicio actúan como un aceptor; también cuando se incrementa el tiempo de reacción ó la temperatura ó se disminuye la concentración de la enzima ó la sacarosa, produce una dextrana de elevado peso molecular y de baja viscosidad intrínseca^{128,131}, esto es indicativo del grado de ramificación. La -----

reacción de aceptor de la sacarosa es de poca importancia y la reacción de aceptor de las moléculas de dextrana se vuelve más importantes. La acción de la metil α -D-glucopiranososa incrementa la velocidad de la formación de -- las dextranas, pero aparta la reacción de la formación -- de dextrana de elevado peso molecular¹³².

La dextransacarosa es una enzima y su función primordial es la de transferir los grupos glucosilo¹³³⁻¹³⁵ de la sacarosa hacia un conveniente aceptor mediante una -- reacción de hidrólisis.

Hehre y Suzuki¹³⁶ postularon que la familia de las -- dextransacarosos, difieren en la afinidad por los diferentes hidroxilos de la D-glucosa de la cadena de dextrana, esto explica la gran diversidad estructural de las -- dextranas.

Jeanes¹³⁷ y colaboradores declararon que existen diversas ventajas para efectuar la producción de dextrana por este método, principalmente en el crecimiento del cultivo y el producto obtenido presenta una gran uniformidad en el peso molecular y además las condiciones son más constantes y favorables, y la purificación del producto es -- más sencilla.

Ebert y Schenk¹³⁸ purificaron y caracterizaron la dextransacarosa del *Leuconostoc mesenteroide*. Jeanes¹³⁹ --

da un método de síntesis de dextranas usando la enzima - dextranasa.

Las etapas de la síntesis enzimática para la producción de dextrana son:

a. Preparación del inóculo.

El medio de cultivo para la primera etapa de la inoculación contiene, sacarosa, extracto de levadura, triptona, K_2HPO_4 , disuelto en agua, el medio es esterilizado - y posteriormente se inocula el *Leuconostoc mesenteroide* y se incuba a una temperatura en un intervalo de 25 a -- 28°C.

b. Producción de la enzima.

El medio de cultivo se va renovando y el nuevo medio de cultivo para las sucesivas etapas se le incluye pequeñas cantidades de sales metálicas omitiéndose la triptona. El control del pH³⁰ es importante debido a que la máxima velocidad de producción de la enzima es cerca de un pH de 6.7, sin embargo la inactivación es tan rápida a este pH, la enzima es más estable a un pH de 5.0 a 5.2. Las células bacteriales son removidas por centrifugación. Separando un líquido rico de la enzima extracelular productora de la dextrana.

c. Producción de la dextrana.

La dextrana es producida¹³⁹ simplemente por la combi-

nación de una disolución apropiada (1/10000) del medio -- de cultivo libre de células¹⁴⁰ a un pH de 5.0 a 5.2 y sacarosa, permitiendo que la reacción proceda a una temperatura de 25° a 30°C.

d. Purificación de la dextrana.

Por el propio control de las condiciones de reacción²² entre la sacarosa y la enzima, es posible sintetizar una dextrana predominantemente de un tamaño molecular determinado. No requiere hidrólisis y solamente una cantidad limitada de fraccionamiento es necesaria para el tamaño del material, posteriormente se procede a la concentración, filtración y secado de la dextrana.

4. USOS DE LAS DEXTRANAS.

Las dextranas tienen una gran variedad de usos en -- la industria en general, así como muchas aplicaciones -- clínicas.

El uso importante que ha tenido las dextranas parcial-- mente hidrolizadas, es como sustituto del plasma sangui-- neo (expansor), para el tratamiento de shock^{141,142}. Para utilizarse como sustituto del plasma sanguíneo, las dextranas deben tener un peso molecular en el rango de -- 50,000 a 100,000. Este criterio ha ocasionado un esfuer-- zo conciente para producir dextranas en el rango correcto. La hidrólisis parcial en medio ácido de la dextrana origi-- se sigue por fraccionamiento con diferentes solventes, o la producción enzimática de la dextrana de bajo peso mole-- cular¹⁴³, son métodos que han sido utilizados. En gene-- ral el ultrasonido se ha sugerido como una medición de la dextrana original, y la depolimerización para obtener un tamaño molecular correcto para uso clínico^{144,145}.

Kjellman^{146,147}, enlista las especificaciones de U.S., Suecia, Inglaterra en consideración a la dispersibilidad del peso molecular, las dextranas con un peso molecular en el rango de 40,000 a 75,000 y con enlaces predominan-- temente (α -1 \rightarrow 6) causan pocos efectos secundarios, -- además serológicamente es indiferente y completamente --

metabolizadas.

Dos dextranas comúnmente utilizadas tienen un peso molecular de 70,000 en infusión reducen el hematocrito y disminuyen el fibrinógeno pero incrementa ligeramente la viscosidad del plasma y se utiliza principalmente para la expansión del volumen plasmático, es decir corrige la hipovolemia^{148,149}. La dextrana con un peso molecular de 40,000 cruza fácilmente el espacio extracelular y rápidamente es excretada por los riñones y por consiguiente limita el poder de expansión. Su uso principal es el de reducir la viscosidad de la sangre, el hematocrito y la agregación eritrocítica^{148,149}, además mejora la microcirculación a bajos estados de corriente. También en humanos, la dextrana de peso molecular de 75,000 y 40,000 no causa cambio en el tiempo de sangrado, pero en pacientes con diástasis hemorrágica, solamente las dextranas de peso molecular de 40,000 pueden ser utilizadas satisfactoriamente¹⁵⁰.

Las dextranas tienen poco efecto en la sangre. No alteran la determinación del tipo sanguíneo, las pruebas cruzadas, ni la determinación del factor Rh. Las dextranas tienen una función limitada en la prevención de la trombosis venosa. Las dextranas con peso molecular de 70,000 y 75,000 se utilizan como agente antitrombótico -

debido a que interfieren con la función normal de las plaquetas y la polimerización de los monómeros de fibrina -- por mecanismos desconocidos¹⁵¹.

La dextrana con un peso molecular de 40,000 interfieren con la función y agregación de las plaquetas revistiendolas. También reviste a los glóbulos rojos y forma complejos con proteínas coagulantes del plasma, inhibiendo la coagulación¹⁵². En dosis excesivas del polisacárido puede provocar hemorragias en virtud a su efecto antitrombótico, y un volumen de sangre circulante puede ser peligroso en pacientes con insuficiencia cardíaca. La dextrana con peso molecular de 40,000 se ha utilizado con -- buenos resultados en tromboflebitis en etapa inicial, embolias pulmonares y embolias grasosas¹⁵³. La dextrana -- con peso molecular de 15,000 se ha reportado que puede -- reducir ligeramente la velocidad de sedimentación y la -- viscosidad de la sedimentación y la viscosidad de la sangre, pero las dextranas con peso molecular de 45,000 y -- 450,000 causa incremento en ambos factores proporcionalmente al peso molecular¹⁵⁴.

En la administración intraperitoneal en ratas, las dextranas con peso molecular de 40,000, 75,000 y 200,000 causan edema, mientras que en inyecciones intravenosa lenta causa hipertensión arterial¹⁵⁵. Sobre una base equimo--

lar de inyección intraparenteral, las dextranas de peso molecular de 200,000 fueron menos edematogénicas, pero -- en infusión intravenosa, son más hipertensivas. Lee y Walsh¹⁵⁶ reportaron que el efecto de las dextranas de bajo peso molecular disminuye la tendencia al espesamiento parietal de la sangre. Después de haber examinado el -- efecto sobre la coagulación de la sangre las dextranas de peso molecular de 40,000, no puede ser administrada en pa- cientes con desorden hemorrágico¹⁵⁷. Las dextranas de -- bajo peso molecular no disminuyen la viscosidad de la san- gre, pero la agregación eritrocítica es más rápidamente -- disminuida por su adición^{158,159},

Las dextranas marcadas radioactivamente son utilizadas para seguir su metabolismo^{160,161}. La dextrana (^{14}C) se distribuye en el hígado y los nodos linfáticos¹⁶². -- Después de la infusión de dextrana, las moléculas de me-- nor peso molecular se excretan por el riñón¹⁶³. Hasta -- un 50% aparece en orina en 24 horas. El resto atravieza la pared capilar con mucha lentitud, a juzgar por su apa- rición en la linfa. La porción que no se excreta se oxi- da lentamente a $^{14}\text{CO}_2$ en unas cuantas semanas¹⁶⁴. Las -- inyecciones simples de dextrana (^3H) administradas a -- cobayos muestran que las fracciones de bajo peso molecular son degradadas más rápidamente y la declinación del orden

de retención por los diferentes órganos como el bazo, piel, pulmones, hígado, riñones, tejido adiposo, músculo esquelético y cerebro¹⁶⁵.

Las dextranas son un poderoso antígeno. En el hombre, produce precipitinas, eritema cutáneo y ronchas¹⁶⁶. Su actividad antigénica parece contraindicar su empleo repetido.

Las dextranas son antigénicas y su antigenicidad puede ser utilizada para indicar su estructura^{167,168}. La inyección de dextrana con un peso molecular de 800,000 causa necrosis en las células de riñón e hígado de perac, -- mientras que en humanos inyectados con dextrana de peso molecular de 70,000 muestra comezón, urticaria, dolor de cabeza y broncopasma¹⁶⁹. Este efecto es asignado para las ramificaciones excesivas, pero en la dextrana B-512 ramificadas el efecto es mínimo.

Los efectos colaterales¹⁵¹ que se observan durante la infusión de dextrana son la sobre carga del volumen sanguíneo, hemorragias y reacciones alérgicas.

Existen muchos reportes sobre el uso de dextranas como agente antilipémico. Las inyecciones intravenosa de dextranas dan como resultado un nivel de colesterol disminuido y también el nivel de lípidos en pacientes ateroscleróticos¹⁷⁰. Se sugiere que esto puede causar la li-

beración de heparina endógena, la cual activa el factor de aclaramiento¹⁷¹. Otros reportes también indican la disminución de los lípidos en el plasma después de la infusión de dextrana^{172,173}. Sin embargo algunas investigaciones recientes refutan la característica de agente antilipémico de las dextranas. Repetidas infusiones intravenosas establecen la inhibición, tal vez de la lipoproteína lipasa activa en el plasma humano¹⁷⁴ y el efecto de la no disminución de lípidos puede ser observado experimentalmente en conejos hipercolesterolémicos¹⁷⁵. La dextrana también se ha reportado para la disminución de lípidos efectivamente y los niveles de colesterol en conejos nutridos con una dieta elevada en colesterol¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. Las ventajas generales y la disminución del colesterol se observan en pacientes con una condición aterosclerótica¹⁷⁹ y en pacientes con infección al miocardio¹⁸⁰ después del tratamiento con dextrana¹⁸¹. Sin embargo usando un gran número de pruebas y métodos estadísticos en otras investigaciones se muestran que las dextranas con peso molecular promedio de 40,000 no tienen efecto sobre los niveles de colesterol en ratas o en humanos¹⁸².

Las dextranas además de tener diversas aplicaciones -- clínicas, también tienen múltiples usos en la industria: farmacéutica, de alimentos e industria en general.

Una de las aplicaciones principales de las dextranas, es su magnífico efecto en la agregación de partículas de tierra de arcilla. Las dextranas de bajo peso molecular (5,000 a 500,000) agregan selectivamente partículas de arena de tierra, mientras que las dextranas de un peso -- molecular de 100,000 o elevado agregan el fango o partículas de fango¹⁸³. La dextrana como acondicionador de tierra, el peso molecular depende del tipo de tierra, y además puede combinarse con un fertilizante¹⁸⁴. Ciertos productos de dextranas se aplican a la tierra, para germinar las semillas, también influyen en la velocidad de crecimiento de las plantas y en la producción de la cosecha¹⁸⁵. La dextrana puede producirse en la tierra por la adición del organismo apropiado¹⁸⁶.

La dextrana con un peso molecular mayor de un millón mejora la porosidad de la tierra, la retentividad del agua y la resistencia a la erosión¹⁸⁷.

Otro de los más acertados usos para las dextranas es en la utilización de la manufactura del tamizado molecular. La reacción de la dextrana con un compuesto α, ω -diepoxi-, un α, ω -dihalo-, o un α -hala- ω -epoxi-, e hidróxido de sodio, producen un gel hidrofílicamente insoluble que puede ser parcialmente depolimerizado para el peso molecular requerido por una hidrólisis cata-

lizada por un ácido¹⁸⁸ ó fundamentar el tamaño de partícu
la requerido¹⁸⁹.

En la tabla 8 se observan otros usos de las dextranas.
Además en la tabla 9 se ejemplifican usos de los diversos
derivados de las dextranas.

TABLA 9

<u>PRODUCTO</u>	<u>USOS DE LAS DEXTRANAS</u>	<u>REF.</u>
<u>FARMACEUTICOS</u>		
- Crioprotectivo	Inhibición del daño celular en la liberación	190-192
- Pasta dental	Preparación de dentífrico	193
- Composición opaca de rayos X	Agente suspensor	194
- Preparaciones vitamínicas insolubles en agua	Agente estabilizante	195
- Tabletas	Agente aglutinante	196
- Tabletas de acción sostenida	Dilución	197
- Complejo cloro-dextrán	Suprime el sabor y la acción irritante del estómago	198
- Microcapsulas de Querosina, mentol, aspirina	Metil-celulosa-dextrana sustancia encapsulante	199
- Preparación de cosméticos	Desvanecedor de arrugas	200
- Preparación de polvos	Protector en polvo de cuerpo	201
- Preparación de jarabes	Jarabes de elevada viscosidad	202
<u>ALIMENTICIOS</u>		
- Amibares y dulces	Mejora el retenimiento de la humedad y cuerpo	203
- Fabricación de jaleas y gomas	Agente gelificante	204
- Helados	Previene la contracción y formación de hielo	205
- Camarón	Preservativo del camarón	206,207
- Composición del garapiñado	Agente estabilizante	208
- Composición del budín y/o pudín	Agente de cuerpo	209
<u>ACEITES PROTECTORES</u>		
- Fluidos protectores	Complejo aldehído-dextrán inhibe la disminución de agua y da buen recubrimiento en las paredes	210
- Soluciones para inundación de reservorios subterráneos	Incrementa la viscosidad del agua	211,212
- Barro protector	Coloide protector	213,215
<u>MIGELANEO</u>		
- Resinas olefinicamente polimerizables	Relleno y modificador	216,217

- Manufactura de Alúmina	Agente de sedimentación	218,219
- Purificación de sosa caustica	Complejo hierro-dextrán precipitante	220
- Producción de metal en polvo	Precipitación del gel suprimiendo el crecimiento del cristal	221
- Producción de combustible nuclear	Agente complejante	222
- Estabilizador de abonos	Agente estabilizante	223
- Protector de semillas	Agente protector	224
- Adhesivo	Agente adhesivo	225,226
- Estambres	Formación de estambres torcidos	227
- Textiles	Terminación de textiles (uso semejante al almidón)	228
- Hilos de colágena	Agente enlazante	229
- Dextrana de pigmentación	Agente de pigmentación	230
- Tintes	Pinturas para madera	231,232
- Contenedores	Contenedor de combustible	233
- Espumante	Esponja artificial	234
	Esponja natural prolongada	235
- Cigarros	Punta del filtro del cigarro (carboxi-metil-dextrana una las partículas de tabaco)	236
- Bebida	Uso en la bebida	237
- Impermeabilizante	En hojas de celofán a prueba de humedad	238

TABLA 9.

DERIVADOS DE DEXTRANA

<u>DERIVADO</u>	<u>USOS</u>	<u>REF.</u>
<u>ESTERES</u>		
- Ester/aceite	.Composición de antioxidante	239
- Ester	.Barniz, base de lápiz labial	240,241
- Triacetato	.Formador de película	242,243
- Estearato y palmitato	.Protector químico insoluble en agua y jabón-agua, pero soluble en solventes no polares	244
	.Impermeabilizante regenerador de celulosa	245
	.Fabricación de impermeabilizantes	246
	.Mejora la cohesión del polietileno en el recubrimiento de superficies metálicas	247
- Xantato	.Regeneración de la cubierta de artículos de celulosa	248
	.Fibras de enlace	249
- Sulfato de dextrana	.Tratamiento para el bocio	250
	.Tratamiento para úlcera péptica	251
	.Emulsiones fotográficas con incremento del polvo cubridor	252,253
	.Anticoagulante	254,255
- Fosfato de dextrana	.Goma de elevada viscosidad	256
	.Inhibe la actividad péptica	257
- Nitrato de dextrana ó nitrato sulfato	.Geles propelantes y explosivos	258,259
<u>ETERES</u>		
- Eter	.Filamento, barniz	260,261
- Dextrana sulfoalquilada	.Emulsiones fotográficas con incremento del polvo cubridor	262
- Bencil dextrana	.Retardador de la liberación del medicamento	263,264
- Eter alquílico	.Protector de estambre de algodón	265
- Hidroxialquil dextrana	.Expansor del plasma sanguíneo	266
- Carboximetil-dextrana (en forma de sal y ácido)	.Aglutinante en tabletas	267,268
	.Amibar de elevada viscosidad para frutas	269
	.Estabilizador de helados	270
	.Transportador de antibióticos, pesticidas y germicidas	271
	.Acondicionador de suelo	272
	.Estabilizador de latex	273
	.Pinturas en emulsiones de agua	274
	.Dispersador y estabilizante de	275

	.Películas solubles en agua para empacar detergentes, jabones, alimentos y acondicionadores de suelo	276
	.Previene la precipitación de hidró xidos de iones multivalentes en so luciones alcalinas	277
	.Geles acuosas	278
	.Geles orgánicas	279
- Carboxibencil-dextrana	.Retardador en la liberación de medicamentos	280
<u>MISCELANEOS</u>		
- Dialdehído dextrana	.Reacciona con izoniazidas dando baja toxicidad, reacción prolon gada en compuestos tuberculostáticos	281
	.Drogas de acción prolongada por reacción con novocaína	282
- Dicarboxidextrana (dial dehído dextrana oxidada con NaClO ₂)	.Droga de acción prolongada	283
- Iodo-dextrán	.Compuesto de yodo soluble en agua, no tóxico, ni irritante	284
- Ester del ácido p-Iodo	.Incrementa el contraste electróni co óptico sin incrementar la toxi cidad de la dextrana	285
- Esteres de aminoácidos	.Gomas solubles en agua y resinas imparte afinidad para ácidos de tintes de lana	286
- Dextrana con alcohol isopropílico	.Removedor de barniz	287
- Dextrana con urea-formal dehído	.Filamento	288

II. COMPLEJO HIERRO-DEXTRAN.

1. ESTRUCTURA.

La estructura del complejo hierro-dextrán no ha sido elucidada completamente, solo existe diversas teorías acerca de la supuesta estructura de dicho complejo²⁸⁹.

La teoría más reciente de la estructura general de este compuesto se basa principalmente en sus propiedades físicas, especialmente el tamaño de partícula.

El complejo hierro-dextrán se efectúa principalmente por la neutralización del cloruro férrico en presencia de un exceso de dextrana suponiéndose la formación de un coloide oxihidróxido férrico^{290,291}, en donde la dextrana actúa como estabilizador.

La partícula principal de la estructura del complejo hierro-dextrán es un pequeño núcleo de FeOOH rodeado por dextrana.

Algunos estudios físicos realizados por Marshall y Rutherford²⁹² sobre el complejo hierro-dextrán indica que el núcleo contiene hierro probablemente en forma de β -FeOOH, este núcleo fué detectado por rayos X²⁹², difracción electrónica²⁹² y espectroscopía infrarroja²⁹².

La formación del complejo con carbohidratos ocurre vía enlaces β -FeOOH²⁹³, y es debido a que los grupos OH²⁹⁴ en β -FeOOH son libres ó ligados a puentes de hidrógeno

débiles, en comparación con los enlaces α - y γ -FeOOH. La disposición de los grupos OH en forma β -FeOOH puede ser la razón para su única coordinación con carbohidratos.

Fujita y Terato²⁹⁵ sugieren en base a sus estudios sobre la absorción de dextrana en hidróxido férrico, que la absorción de las cadenas de dextrana ocurren con la unidad terminal de la glucosa reductora. Otras experiencias -- con el complejo y preparaciones similares muestran que solo cuando la glucosa terminal se transforma a un derivado, tal como el ácido metasacarínico la complejación ocurre, y al alterar la unidad final, está ataca la superficie de el componente FeOOH. Por lo consiguiente se vizualiza -- que en solución las cadenas de dextrana irradian alrededor del núcleo de FeOOH, el ataque de las unidades del ácido metasacarínico forma un complejo de "envoltura"²⁹⁶, - (figura 9).

Los estudios que se efectuaron para la determinación -- de la estructura de la dextrana fueron: microscopía electrónica, ultracentrifugación y cromatografía en gel. El estudio por microscopía electrónica²⁹⁰, nos muestra la -- densidad electrónica de las partículas esferocoloidales, las cuales se supone que es una agregación coloidal de -- FeOOH, dando referencia sobre el tamaño de partícula del

núcleo^{297,298}. Existe evidencia que el menor tamaño -- de partícula corresponde al núcleo de hierro y es aproximadamente de 3 nm de diámetro y de 13 nm es para el complejo total.

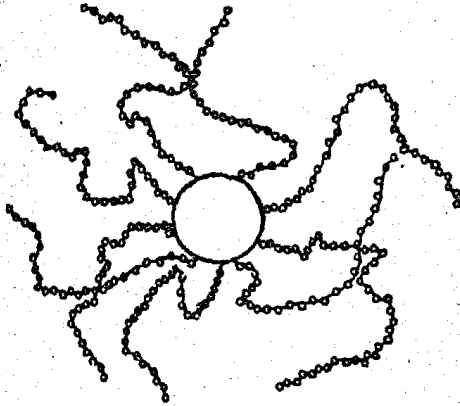


Figura 9. COMPLEJO HIERRO-DEXTRAN

La técnica de ultracentrifugación²⁹⁹ la utilizaron para la purificación del complejo hierro-dextrán, y remover la dextrana no complejada.

Los estudios de cromatografía en gel³⁰⁰ sobre Sephadex G 200³⁰¹ los emplearon para dar evidencias adicionales sobre el tamaño de partícula de los componentes del comple-

jo hierro-dextrán.

Basado en este modelo y asumiendo un núcleo esférico - de β -FeOOH de 3 nm de diámetro, se ha calculado un peso molecular de 73,000 para el complejo.

2. FUENTES DE OBTENCION DEL COMPLEJO HIERRO-DEXTRAN.

Los complejos de hierro-dextrán han sido muy estudiados en años recientes dando como resultado la existencia de diversas patentes para su preparación.

Las dextranas de tamaño molecular para uso clínico, las cuales han sido reducido por una hidrogenólisis parcial y con una viscosidad intrínseca a 25°C de 0.025 a 0.50 es solubilizada en agua y sales débiles de hierro (III) a una temperatura de 40° a 115°C y el pH es incrementado -- aproximadamente a 11.5 para dar el complejo³⁰², se precipita con etanol y se purifica mediante una centrifugación y diálisis.

Las sales de hierro (III)³⁰³, utilizadas para la obtención del complejo hierro-dextrán son: Cloruro férrico (FeCl₃)^{304-306,308,313,316}, Citrato férrico³⁰⁴, Cloruro férrico . hexahidratado (FeCl₃.6H₂O)^{307,312}, Oxido férrico^{306,309}, Hidróxido férrico^{310,311,313,316}. El complejo es estable para almacenarse en un intervalo de pH de 4 a 11.

Ultimamente se ha preparado el complejo de hierro-dextrán apartir de dextrana, cloruro férrico y carbonato de sodio³¹⁷. También se ha obtenido una mezcla de complejos de hierro con dextrana y ácido cítrico³¹⁸. El complejo puede ser formado por la reacción de hidróxido férrico

rrico con dextrana hidrogenolizada en una solución alcali
na para dar un producto completamente soluble en agua, --
después del cual el ácido cítrico ó citrato de sodio es -
adicionado^{319,320}. En otro proceso se hace reaccionar -
el álcali con la dextrana modificada y posteriormente con
hidróxido férrico para obtener un producto estable para -
el tratamiento de anemia por deficiencia de hierro³²¹.

3. USOS DEL COMPLEJO HIERRO-DEXTRAN.

El complejo hierro-dextrán se ha empleado principalmente en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro a nivel humano, como veterinario.

El uso de este complejo por una terapia oral es inefectivo ó impracticable, por lo cual, su uso es exclusivo -- para una terapia intramuscular por su rápida absorción ó intravenosa debido a que entra directamente al torrente sanguíneo.

El complejo hierro-dextrán en humanos se aplica en pacientes con anemia por deficiencia de hierro ó en enfermedades donde se vea involucrado un déficit de hierro en el organismo, debido a que los depósitos de hierro se encuentran vacíos.

En la anemia por deficiencia de hierro, el paciente -- presenta agotamiento de hierro y trae por consecuencia -- que la concentración de hemoglobina se vea disminuida, -- por lo cual se necesitan requerimientos de hierro y este se ha proporcionado por el complejo hierro-dextrán³²², -- administrado por vía intramuscular e intravenosa. La administración intramuscular es más recomendable debido a - que se absorbe por el drenaje linfático del músculo³²³ y no causa ninguna reacción adversa por la gran estabilidad del complejo ya que no existe liberación de iones hierro

después de su administración, solo cuando este llega al hígado y el hierro queda disponible para enlazarse con las proteínas formando la ferritina y la hemosiderina³²⁴.

El complejo hierro-dextrán ha dado buenos resultados en pacientes anémicos con artritis reumatoide³²⁵. También en anemias provocadas por una deficiencia renal se ha utilizado este complejo para controlar el desorden presente en el organismo³²⁶, y estimulando el almacenamiento de hierro en la médula ósea³²⁷.

Este medicamento se ha aplicado en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas quienes requieren hierro parenteral³²⁸. Además se ha empleado en pacientes infectados con gusanos encurvados, debido a que presentan concentraciones de hemoglobina menores de lo normal en el organismo y se ha visto un aumento de la hemoglobina después de la administración del complejo hierro-dextrán³²⁹.

Los pacientes con candidiasis muco-cutánea se ha evidenciado una deficiencia de hierro, la cual ha sido controlada con el hierro-dextrán³³⁰.

También en pacientes con Kwashiorkor se les ha administrado efectivamente el hierro-dextrán, complementado con una dieta elevada en proteínas para la prevención del desarrollo de la deficiencia de hierro en la fase de descubrimiento del Kwashiorkor³³¹.

Los efectos tóxicos después de una administración intramuscular del complejo hierro-dextrán son limitados --- principalmente por dolor y una pigmentación café en la piel en el sitio de inyección. También puede presentar efectos sistémicos³³², como reacciones alérgicas, fiebre, taquicardia³³³, leucocitosis, linfadenopatía³³⁴ y artralgia han sido reportados.

Severas reacciones alérgicas pueden ser fatales después de la administración intravenosa del complejo hierro-dextrán tales como tromboflebitis, náuseas, vómito, dolos de cabeza, rubor, sudoración, disnea, colapso circulatorio³³⁵, sarcoma³³⁶, exacerbación aguda³³⁷, fiebre³³⁸, edema facial, cianosis³³⁹, infarto al miocardio³⁴⁰, reacciones anafilactoides³⁴⁰, así como reacciones alérgicas³⁴¹ y de hipersensibilidad³⁴².

El uso veterinario que se le ha dado al complejo hierro-dextrán, es en el caso de los lechones recién nacidos debido a que muestran valores fisiológicamente bajos de hemoglobina, los cuales se encuentran vinculados a una carencia de hierro. También los terneros y ovejas recién nacidos presentan este problema aunque en menor grado. A causa del bajo nivel de reservas de hierro en los lechones al nacer, así como su rápida tasa de crecimiento, y junto con el bajo nivel de hierro en la leche de puerca

padecen con facilidad de anemia ferropénica.

La anemia por deficiencia de hierro presentada en los lechones, la causa principal se debe a que la leche de cerda proporciona al lechón aproximadamente un miligramo de hierro al día, en tanto que sus requerimientos para una buena salud y un crecimiento óptimo alcanza un promedio de 7 miligramos de hierro al día³²⁴. La limitada cantidad de hierro almacenada en su cuerpo es rápidamente utilizada en la producción de hemoglobina para mantener la adecuada capacidad de conducción de oxígeno en la sangre del animal.

La deficiencia de hierro, con la consecuente baja de hemoglobina da como resultado la inanición por falta de oxígeno y una sobre carga de productos de desecho. Se demostró que la falta de hierro³²⁴ afecta los sistemas enzimáticos y sus funciones metabólicas normales. La anemia grave durante los primeros días de vida del lechón puede dar como resultado una muerte repentina.

Para evitar esta enfermedad es necesario la administración de hierro adicional al lechón. Existen algunas preparaciones del tipo hierro-dextrán³⁴³ administradas intramuscularmente las cuales se han usado ampliamente para impedir la anemia pos-natal. La mayoría de los investigadores han obtenido un crecimiento y una reacción hemato

lógica con buenos resultados³²⁴.

Los estudios que se han efectuado para ver la eficacia del complejo hierro-dextrán fue la medición de los efectos hematológicos y el crecimiento de los lechones que se les ha administrado el complejo hierro-dextrán comparado con lechones control.

El examen hematológico consistió en determinaciones de hemoglobina, hematocrito, cuenta de eritrocitos concentración de hemoglobina corpuscular media, hemoglobina corpuscular media y el volumen corpuscular medio, además, el peso de los lechones fué determinado.

Los resultados de esta experiencia fué que el grupo control padeció de una disminución importante en su crecimiento y resultaron gravemente anémicos durante el estudio. En cambio los lechones que se les administró hierro-dextrán no presentaron anemia y adquirieron una ganancia en peso³²⁴.

La toxicidad del complejo hierro-dextrán en los lechones se caracterizó clínicamente por postración con espasmos de debilidad muscular e histológicamente por degeneración en la coagulación en el músculo esquelético³⁴⁴⁻³⁴⁶.

La dosis letal media del complejo es de 2.8 a 2.9 g de Fe/Kg. Esto demuestra la notable baja toxicidad aguda del complejo hierro-dextrán en ratones, lo que indica que

esta sustancia se encuentra prácticamente libre del tóxico hierro iónico y que la liberación del hierro del complejo es lenta y segura³⁴⁷.

La muerte de los lechones es debido a la poca tolerancia a las inyecciones de hierro-dextrán esto se ha relacionado con la deficiencia de vitamina E en la dieta de las cerdas durante la gestación³⁴⁸.

La deficiencia de la vitamina E en las cerdas da como resultado un suministro inadecuado de esta vitamina al lechón, e indirectamente una baja tolerancia a las preparaciones de hierro^{349,350}. Bioquímicamente el efecto tóxico es explicado por el hecho de que el hierro cataliza la peroxidación de los ácidos grasos no saturados; dando como resultado que las membranas de los lisosomas pierdan su estabilidad y por consiguiente se liberan las enzimas hidrolíticas, destruyendo los ácidos nucleicos, las proteínas y otros componentes de la célula.

La degeneración muscular que tiene lugar después de inyecciones repetidas de hierro se atribuye a la misma causa. Los efectos secundarios pueden evitarse mediante el suministro adecuado de vitamina E y un antioxidante³⁵¹.

4. ESTUDIO SOBRE LAS IMPORTACIONES DE DEXTRANA Y EL COMPLEJO HIERRO-DEXTRAN.

México es un país que ha importado las dextransas de diversos países tales como Alemania Occidental (República Federal), Canada, Estados Unidos de Norteamérica (U.S.A.), Inglaterra, Suecia principalmente, y otros en menor escala.

También el complejo hierro-dextrán se ha importado de Alemania Occidental y Estados Unidos de Norteamérica.

Los datos de las importaciones de estos dos compuestos fueron recopilados en el Instituto Mexicano de Comercio Exterior, a partir de 1979 a 1983. (tablas 10 a la 14)³⁵².

TABLA. 10 .

PAIS	1979			1980		
	VOLUMEN (KGB)	VALOR (DLS.)		VOLUMEN (KGB)	VALOR (DLS.)	
		Kg	TOTAL		Kg	TOTAL
Alemanias Occ. (Rep. Fed.)	11	93.27	1,026	13	96.76	1,258
Brasil	—	—	—	588	31.83	18,717
Canada	2,320	30.78	71,420	717	32.60	23,375
Dinamarca	—	—	—	—	—	—
Estados Unidos (U.S.A.)	3,916	24.35	95,363	3,395	19.72	66,951
Francia	—	—	—	—	—	—
Japón	—	—	—	—	—	—
Inglaterra	6,043	50.85	307,332	5,552	47.05	261,240
Suecia	3,939	34.49	135,881	7,572	38.24	289,527
Suiza	—	—	—	6	103.83	623
TOTAL	16,229	37.65	611,022	17,845	37.09	661,975
<u>IMPORTACION DE DEXTRANAS.</u>						

TABLA. 11.

PAIS	1981			1982		
	VOLUMEN (KGB)	VALOR (DLS.)		VOLUMEN (KGB)	VALOR (DLS.)	
		Kg	TOTAL		Kg	TOTAL
Alemania Occ. (Rep. Fed.)	_____	_____	_____	4,820	42.90	206,789
Brasil	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Canada	1,978	33.72	66,701	_____	_____	_____
Dinamarca	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Estados Unidos (U.S.A.)	4,340	18.24	79,164	3,469	21.63	75,043
Francia	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Japón	_____	_____	_____	2,400	40.18	96,439
Inglaterra	10,061	51.35	516,673	5,264	60.71	319,561
Suecia	3,817	38.14	107.445	877	30.24	26,518
Suiza	_____	_____	_____	_____	_____	_____
TOTAL	19,196	40.00	767,983	16,830	43.04	724,350
<u>IMPORTACION DE DEXTRANAS.</u>						

TABLA. 11.

1983

PAIS	VOLUMEN (KgB)	VALOR (DLIS.)	
		Kg	TOTAL
Alemania Occ. (Rep. Fed.)	1,540	43.54	67,053
Brasil	—	—	—
Canada	1,084	28.87	31,293
Dinamarca	32	0.16	5
Estados Unidos (U.S.A.)	11,200	35.43	396,847
Francia	1,000	64.17	64,173
Japón	—	—	—
Inglaterra	4,993	63.49	317,020
Suecia	5,480	39.08	214,190
Suiza	600	33.86	20,318
TOTAL	25,929	42.84	1,110,899

IMPOTACION DE DEXTRANAS.

TABLA 13

PAIS	1979			1980		
	VOLUMEN (Kgb)	VALOR (DLS)		VOLUMEN (Kgb)	VALOR (DLS.)	
		Kg	TOTAL		Kg	TOTAL
Alemania Occ.	390	12.09	4,714	1,100	20.08	22,094
Dinamarca	—	—	—	—	—	—
Estados Unidos	—	—	—	—	—	—
Francia	—	—	—	—	—	—
TOTAL	390	12.09	4,714	1,100	20.08	22,094

IMPORTACION DEL COMPLEJO HIERRO-DEXTRAN

TABLA 14.

PAIS	1981			1982		
	VOLUMEN (Kgb)	VALOR (DLS.)		VOLUMEN (Kgb)	VALOR (DLS.)	
		Kg	TOTAL		Kg	TOTAL
Alemania Occ. (Rep. Fed.)	60	22.60	1,356	640	14.06	9,001
Dinamarca	—	—	—	—	—	—
Estados Unidos	1,180	8.93	10,534	—	—	—
Francia	500	9.46	4,728	—	—	—
TOTAL	1,740	9.55	16,618	640	14.06	9,001

NOTA: En 1983 no hubo importación del complejo Hierro-dextrán.

IMPORTACION DEL COMPLEJO HIERRO-DEXTRAN

Realizando un análisis sobre las tablas anteriores se observa que hay una gran diversidad del precio por adquisición dependiendo del país de que se importe. Además, con el paso de los años el precio fijado sufre fluctuaciones, conforme al tipo de cambio monetario vigente con el país con el que se esté negociando.

III. DISCUSION.

Las entidades químicas aquí tratadas, son de suma -- importacia debido a sus múltiples aplicaciones que estas poseen, por lo cual es inconveniente continuar con su importación. En las tablas de la 10 a 14 (parte II.4), se observa una gran variación de precio (D.L.S.) por Kg. B -- (Kg. Bruto) de Dextrana y complejo Hierro-dextrán. A causa del problema económico que presenta nuestro país -- actualmente, no es posible seguir realizando tales importaciones de Dextrana y complejo Hierro-dextrán, por lo -- cual es importante que México posea una tecnología propia para la elaboración de dicha materia prima (Dextrana), que es primordial para la producción del complejo Hierro-dextrán.

La importación del complejo Hierro-dextrán es de menor escala, debido a que en nuestro país existen dos Laboratorios Farmacéuticos que producen este medicamento de uso - veterinario y humano, la desventaja de ello radica en que la tecnología utilizada para la elaboración de este producto no es Nacional, porque estos laboratorios son de -- capital extranjero (Fuga de Capital).

Lo cual trae por consecuencia un deterioro de la Economía Nacional. Sería relevante que México dejara de im-- portar esta tecnología adquiriendo una propia, para la --

elaboración de dicho medicamento y su materia prima (Dex
trana), lo que implicaría dejar de importar el complejo
Hierro-dextrán en un futuro y aumentar la producción para
la posible exportación de este producto y ser autosuficiente
en la adquisición de la materia prima (Dextrana), co
mo del producto mismo.

IV. CONCLUSIONES.

En este trabajo de Tesis se da a conocer todos los aspectos generales para la obtención de estas dos entidades químicas (Dextrana y Complejo Hierro-Dextrán). Por lo cual abre la posibilidad de una Tecnología Mexicana para la obtención de estos dos compuestos.

Además se pone de manifiesto la basta cantidad de usos que tienen las Dextranas y el Complejo Hierro-dextrán.

Por lo cual se hace patente la necesidad de realizar - un estudio sobre la síntesis de dextranas utilizando materia prima Nacional y sobre todo con tendencia a crear una Tecnología en este sentido.

V. BIBLIOGRAFIA.

1. Jeanes A., Northern Regional Research Laboratory, --
Peoria, I 11.(1952)
2. Scheibler C., Z. Ver. deut. Zucker-Ind., 19, 472 -
(1869).
3. Scheibler C., ibid., 24, 309 (1874).
4. Tarr H. L. A. and Hibbert H., Can. J. Research, B5,
414 (1931).
5. Fowler F. L., Buckland I. K., Brauns F. and Hibbert
H., Can. J. Research, B15, 486 (1937).
6. Gronwall A. J. T. and Ingelman B. G. A., Acta Physiol.
Scand., 7, 97 (1944).
7. Hehre E. J., Science, 93, 237 (1941).
8. Hehre E. J. and Sugg J.Y., J. Exptl. Med., 75, 339
(1942).
9. Jeanes A. R., Haynes W. C., Wilham C. A., Rankin J. C.
Melvin E. H., Austin M., Cluskey J. E., Fisher B. E.,
Tsuchiya H. M. and Rist C. E., J. Am. Chem. Soc., 76,
5041 (1954).
10. Linberg B. and Sevensson S., Acta Chem. Scand., 22,
1907 (1968)
11. Peat S., Schluchterer and Stacey M., J. Chem. Soc.,
581 (1939).
12. Satacey M. and Swift, ibid., 1555 (1948).
13. Sloan J. W., Alexander B. H., Lohmar, R. L., Wolff I.
A. and Rist C. E., J. Am. Chem. Soc., 76, 4429 (1954).
14. Moyer J.D. and Isbell H. S., Anal. Chem., 29, 1862
(1957).

15. Misaki A., Torii M., Sawai T., Goldstein I. J., Carbohyd. Res., 84, 273 (1980).
16. Pasika W. M. and Cragg L. H., Can. J. Chem., 41, 293 (1963).
17. Miyaji H., Misaki A. and Torii M., Carbohyd. Res., 31, 277 (1973).
18. Sakikabara K., Torii M., Alberto B. P. and Misaki A., Biochem. Biosphys. Res. Commun., 73, 741 (1976).
19. Levi I., Lincoln W. and Hibbert H., J. Am. Chem. Soc., 46, 1959 (1924).
20. Barker S. A., Bourne E.J., Bruce G. T. and Stacey M., J. Chem. Soc., 4414 (1958).
21. Sibethem R.L., Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 30, 371 (1975).
22. Hines G.E., Mc. Ghee R.M., and Shurter R.A., Ind. -- Eng. Chem., 47, 294, correction 1737 (1954).
23. Van Cleve J.W., Shaefer W.C. and Rist C.E., J. Am. Chem. Soc., 76, 4435 (1956).
24. Jones Dimler R.W., Jeanes A.R., Wilham C.A., and Rist C.E., Abstr. Papers Div. Carbohyd. Chem. Meeting Amer. Chem. Soc., New York, 126th, 13D (1954).
25. Dimler R.J., Jones R.W., Schaefer and Van Cleve J.W., Abstr. Paper, Div. Carbohyd. Chem. Meeting Amer. Chem. Soc., Dallas Texas, 129th, 2D (1956).
26. Levi I., Hankins W.L., and Hibbert H., J. Am. Chem. Soc., 64, 1959 (1942).
27. Barker S.A., Bourne E.J., James A.E., Neely W.B., and Stacey M., J. Chem. Soc., 2096 (1955).
28. Ingelman B., and Seegbahn, Nature, 154, 237 (1944).
29. Ingelman B. and Seegbahn, Nature, 152, 154 (1943).

30. Evans T.H. and Hibbert H., Adv. in Carbohydr. Chem., vol. 2, Academic Press, Inc. New York, N.Y. (1946), p. 203.
31. Hawoeth W.N., J. Chem. Soc., 8 (1915).
32. Hakomori S., J. Biochem. (Tokyo), 55, 205 (1964).
33. Seymour R., Roger G., Bishop S.H., and Jeanes A., Carbohydr. Res., 68(1). 113 (1979).
34. Stacey M. and Yound, Biochem. J., 32, 1938 (1943).
35. Peat, Schluchterer, and Stacey M., Journal, 581 (1939).
36. Bell, Journal, 473 (1944).
37. Bjorndal H., Lindberg B., and Sevemsson S., Carbohydr. Res., 5, 433 (1967).
38. Seymour R. , Knapp R.D., and Bishop S.H., Carbohydr. Res., 51, 174 (1976).
39. Seymour R., Plattener R.D., and Slodki M.E., Carbohydr. Res., 44, 181 (1975).
40. Bhatnagar R., Banerjee N., Srivastava H.C., and Prabhu. K.A., Carbohydr. Res., 89, 346 (1981).
41. Wolfrom M.L., Georges L.W. and Millar I.L., J. Am. Chem. Soc., 71, 125 (1949).
42. Georges M.L., Miller I.L., Wolfrom M.L., J. Am. Chem. Soc., 69, 473 (1947).
43. Wolfrom M.L., Thompson A. and Brownstein A.M., J. Am. Chem. Soc., 80, 2015 (1958).
44. Jeanes A., Wilham C.A., Jones R.W., Tsuchiya H.M. and Rist C.E., J. Am. Chem. Soc., 75, 5911 (1953).
45. Barker S.A., Bourner E.J., Bruce G.T., Neely W.B. and Stacey M., J. Chem. Soc., 2395 (1954).
46. Halsall T.G., Hirst E.L., and Jones J.K.N., J. Chem. Soc., 1427 (1947).
47. Rent R.W., Science, 110, 689 (1949).

48. Bobbitt J.M., Adv. in Carbohydr. Chem., 11, 1 (1956).
49. Brown F., Dunstan S., Halsall T.G., Hirst E.L. and - Jones J.K.N., Nature, 156, 785 (1945).
50. Dyer J.R., in "Methods of Biochemical Analysis" D. - Glick ed. Interscience Publisher, Inc., New York N.Y. (1956), vol. 3, p.111.
51. Abdel-Akher M., Halmilton J.K., Montgomery R. and --- Smith F., J. Am. Chem. Soc., 74, 4970 (1952).
52. Halmilton J.K., and Smith F. , J. Am. Chem. Soc., 78, 5910 (1956).
53. Smith F. and Montgomery R. in "Methods of Biochemical Analysis", D. Glick, ed. Interscience Publishers, Inc., New York, N.Y. (1956), vol 3, p. 194.
54. Barker S.A., Bourner E.J. and Stacey M., J. Chem. Soc., 3084 (1953).
55. Halmilton J.K., Huffman G.W. and Smith F., J. Am. Chem. Soc., 81, 2176 (1959).
56. Halminton J.K., Huffman G.W. and Smith F., J. Am. Chem. Soc., 81, 2173 (1959).
57. Abdel-Akher M. and Smith F., J. Am. Chem. Soc., 81, 1718 (1959).
58. Goldstein I.J., Hay G.W., Lewis-B.A., and Smith F., Abstracts Papers Am. Chem. Soc., 135, 3D (1959).
59. Burket S.C., and Melvin E.H., Science, 115, 576 (1952).
60. Lohmar R., J. Am. Chem. Soc., 74, 4974 (1952).
61. Jeanes A. and Wilham C.A., J. Am. Chem. Soc., 74, 5339 (1952).
62. Barker S.A., Bourne E.J., Stacey M. and Whiffin D.H., Chem. Ind. (London), 196 (1953).
63. Barker S.A., Bourne E.J., Stacey M. and Whiffin D.H., J. Chem. Soc., 171 (1954).
64. Casu B. and Reggiani M., Staerke, 18, 218 (1966).

65. Nemes-Nanasi E., Acta Biol. Debrecina, 5, 67 (1967).
66. Seddique and Stacey M., Chem. Ind. (London), 1450 (1955).
67. Lemieux R.V., Trans. Roy. Cann., L11 Serie III.
68. Lemieux R.V., Kulling R.K., Bernstein H.J. and Schneider G., Am. Chem. Soc., 80, 6098 (1958).
69. Bovey F.A., J. Polymer Sci., 35, 169 (1959)
70. Snyder C.F., Isbell H.S., Dryden M.R., and Holt M.B., J. Research Natl. Bur. Standards, 53, 131 (1954).
71. Row C.E., Chem. & Ind. (London), 816 (1957).
72. Scott T.A., and Senti F.R., J. Am. Chem. Soc., 77, 3816 (1955).
73. Scott T.A., Hellman N.N. and Senti F.R., J. Am. Chem. Soc., 79, 1178 (1957).
74. Reeves R.E., Adv. in Carbohydr. Chem., 6, 107 (1951).
75. Mc. Donald E.J., J. Org. Chem., 25, 111 (1960)
76. Wilham C.A., Alexander B.H. and Jeanes A., Arch. Biochem. Biophys., 59, 61 (1955).
77. Seymour F.R., Knapp R.D., Bishop S.A. and Jeanes A., Carbohydr. Res., 68, 123 (1979).
78. Bourne E.J., Sidebotham R.L., and Weigel H., Carbohydr. Res., 22, 13 (1972).
79. Kobayaski M., Shishido K., Kikuchi T. and Matsuda K. Agric. Biol. Chem., 3, 2763 (1973)
80. Ebert K.H., Monatsh. Chem., 98 (37), 1128 (1967).
81. Kabat A. and Berg D., J. Immunol., 70, 511 (1955).
82. Rankin J.C. and Jeanes A., This Journal, 76, 4435 (1954).
83. Kabat A., Berg D., Eidinoff M.L., and Hellman L., This Journal, 76, 564 (1954).
84. Kabat A., This Journal, 76, 3709 (1954).
85. Sloan J.W., Alexander B.H., Lohmar R.L., Rist C.E., This Journal, 76, 4429 (1954).

86. Zemplén G., Csuron Z. and Angyal S., Ber., 70, 1848 (1937).
87. Wales M., Marshall, and Weissberg S.G., J. Polymer. Sci., 10, 229 (1953).
88. Determined by G. Quigley Laboratory.
89. Eliel E.L., Allinger N.L., Angyal S. and Morrison G.A., "Conformational Analysis", Interscience Publisher, Inc., New York, N.Y., (1965) p. 395.
90. Pasika W.M. and Craig L.H., Can J. Chem., 41, 777 (1963).
91. Lenzand R.W., Herschen J.P., J. Polymer. Sci., 51, 247 (1961).
92. Ruckel E.R. and Scherch C., J. Org. Chem., 31, in - press.
93. Huseman E. and Muller G.J.M., Makromol. Chem., 91, 212 (1966).
94. Lafar F., Handbuch der Technischen Mykologie", Bd. 1, 2, G. Fischer Sena (1908).
95. Hucker G.J. and Pederson C.S., N.Y., Agr. Expt. Sta. Tech. Bull., 167, 3 (1930).
96. Fodter F.H., Process Biochem., 3, 15 (1968).
97. Behrens U. and Ringpfeil, Fortschr. Bot., 26, 420
98. Breed R.S., Murray E.G.D. and Hitchens A.P. "Bergey's Manual of Determinative Bacteriology", Williams & Wilkins Co, Baltimore, Md. 6th Edition, 1948.
99. Bailey R.W. and Oxford A.E., J. Gen. Microbiol., 19, 130 (1958).
100. Bailey R.W., Biochem. J., 71, 23 (1959).
101. Wilson S., "Principles of Bacteriology an Virology and Immunitytion (1975), London 6a. Edition.
102. Haseol W.Z., and Barker H.A., J. Biol. Chem., 134, 163 (1940).

103. Collins C.H., "Microbiological Methods", Butterworths Co., London, Boston 14th Edition (1979).
104. Hehre E.J., J. Biol. Chem., 222, 739 (1956).
105. Reese E.T. and Parrish F.W., Biopolymers, 4, 1043 (1966).
106. Jeanes A.R., Methods Carbohyd. Chem., 5, 118 (1965).
107. Vavra A. and Vavra I., Kem. Ind., 131, 457 (1964).
108. Jeanes A., Wilham C.A. and Milrs J.C., J. Biol. Chem., 176, 603 (1948).
109. Behrens U. and Wuensche L., Sobre Deriv. Cana Azúcar, 3, 39 (1969).
110. Jiricek V., Czech Patent 124,853 (1967).
111. Jeanes A., Haynes W.C. and Wilham C.A., J. Bacteriol, 71, 167 (1956).
112. Aktiebolagel Pharmacia, Brit. Patent 583,378 (1964).
113. Chem. Eng. (N.Y.), 59, No. 9, 215 (1952).
114. Chem. Eng. (N.Y.), 59, No. 12, 2401 (1952).
115. Gronwall A.J.T. and Ingelman B.G.A., U.S. Patent 2,437, 518 (1948).
116. Lockwood A.R. and Swift G., U.S. Patent 2,565,507
117. Stoycos G.S., U.S. Patent 2,687,368 (1954).
118. Behrens U., Rengpfiel M., Gabert A., and Hrueger K., East Germ. Patent 35, 367 (1965).
119. Hehre E.J., J. Biol. Chem., 163, 221 (1946).
120. Hestrin S., Nature, 154, 581 (1944).
121. Hestrin S., and Shapiro-Avineri, Biochem. J., 38, 2 (1944).
122. Barker S.A. and Bourne E.J., Quart Revs. (London), 7,
123. Hehre E.J., Advances in Enzymol., 11, 297 (1951).
124. Edelman J., ibidi., 17, 189 (1956)
125. Ebert K.H. and Potat F., Naturforsch, 17B, 738 (1962).
126. Ebert K.H., Schenk G. and Stricker H., Ber. Bunsenges Phys. Chem., 68, 75 (1964).

127. Ebert K.H., Schenk G., Rupprecht, Brosche M., Hsu W.W., and Heinicke D., Makromol. Chem., 96, 206 (1966).
128. Ebert K.H., and Brosche M., Biopolymers, 5, 423 (1967).
129. Ebert K.H., and Schenk G., Z. Naturforsch., 23B, 788 (1968).
130. Bovey F.A., J. Polymer Sci., 35, 183 (1959)
131. Braswell E., Goodman A. and Stern K.G., J. Polymer Sci., 61, 143 (1962).
132. Bovey F.A., J. Polymer Sci., 35, 167 (1959).
133. Bacon J.S. and Edelman J., Arch. Biochem. Biophys., 28, 467 (1950).
134. Bacon J.S.D., Biochem. J., 57, 320 (1954).
135. Brever H.J. and Bacon J.S.D., Biochem. J., 66, 462 (1957).
136. Hehre E.J. and Suzuki H., Arch. Biochem. Biophys., 113, 675 (1966).
137. Jeanes A.R., Methods Carbohydr. Chem., 5, 127 (1965).
138. Ebert K.H. and Schenk G., Z. Naturforsch., 17B, 732
139. Fabwerke Hoechst Akt-Ges, Germ. Patent 1,089,711 (1960).
140. Tsuchiya H.M., Bull. Soc. Chim. Biol., 42, 1777 (1960).
141. Ingelman B., Acta Chem. Scand., 1, 731 (1947)
142. Ricketts C.R., Lorenz L., Maycock W. d'A, Nature, 165, 770 (1950).
143. Hellman N.N., Tsuchiya H.M., Rogovin S.P., Jackson R. W. and Senti F.R., U.S. Patent 2,726,985 .
144. Stacey M., Research (London) 4, 48 (1951).
145. Haworth V.C., Brit. Patent 681,548 (1952).
146. Kjellman H., Rev. Intern. Serv. Sante Armees Terre Mer. Air, 38, 7 (1965).
147. Kjellman H., Farm. Revy., 64, 85 (1965).
148. Atik M., Arch. Surg (Chicago), 94, 664 (1967)
149. Groth C.G. and Thorson G., Acta Chim. Scand., 130, 507 (1965).

150. Nelsson I.M. and Eiken O., Tromb. Diath. Haemorrh., 11, 38 (1964)
151. Katzung Bertram G., Farmacología Basica y Clínica, 1984, 367, Editorial El Manual Moderno, México D.F.
152. Fox C.L., and Nahas G.G., Body Fluid Replacement in the Surgical Patient, Grune & Stratton, Inc. New - York, 1970.
153. Data J.L. and Nies A.S., Ann. intern. Med., 81, 500 (1974).
154. Gregersen. M.I., Peric B., Usami S. and Chien S., Bibl. Anat., 4, 58 (1962).
155. Lecomte J. and Damas J., Bull. Soc. Roy. Sci. Liege, 39, 188 (1970).
156. Lee W.H., Jr. and Walsh N.S., Schock Hypotension - Pathogenesis Treat., 655 (1965).
157. Wehinger H., Klin Wochenschr., 45, 1031 (1967).
158. Eisenberg S., Amer. J. Med. Sci., 257, 336 (1969).
159. Frank P.? Deut. Apoth-Ztg., 108, 1328 (1968).
160. Koziner V.B., Usp. Sovrem. Biol., 62, 197 (1966).
161. Lundsgaard-Hansen, Vox Sang., 17, 161 (1969).
162. Terry R., Yuile C.L., Golodetz A., Phillips C.E. and White R.R., III J. Lab. Clin. Med., 42, 6 (1953).
163. Wasserman K. and Meyerson H.S., Am. J. Physiol., 171, 218 (1952).
164. Bollman J.L., J. Lab. clin. Med., 41, 421 (1953).
165. Ebert K.H., Schenk G. and Scholz R., Z. Klin. Chem. Klin. Biochem., 6, 435 (1968).
166. Kabat E.A. and Berg D., J. Inmun., 70, 514 (1955).
167. Allen P.Z. and Kabat E.A., J. Am. Chem. Soc., 78, 1980 (1956).
168. Mage R.G. and Kabat E.A., J. Inmunol., 91, 633 (1963).
169. Gronwall A., Acta Acad. Regiae Sci. Upsal., 12, 24 (1969).

170. Lusztig G., Sajtos L., Pataky J., Jozsa L. and Perneczky M., Z. Gesamte Inn. Med. Ihre Grenzgeb., 16, 807 (1961).
171. Lusztig G., Jozsa L., Perneczky M., Sajtos L., Pataky J. and Szikulai L., Z. Gesamte Inn. Med. Ihre Grenzgeb., 17, 114 (1962).
172. Housset E., Etienne J.P. and Cottel J., Ann. Biol. Clin. (Paris), 24, 971 (1966).
173. Iida M., Acta Med. Nagasaki, 12, (1968).
174. Housset E., J. Etienne, J. Loeper J. and Cottet J., Pathol. Biol., 16, 653 (1968).
175. Lee Y.C., Curr. Ther. Res. Clin. Exp., 12, 242 (1970).
176. Lusztig G., Jozsa L., Perneczky and Sajtos L., Z. Gesamte Inn. Med. Ihre Grenzgeb, 17, 152 (1962).
177. Leblanc J. and Lafrance L., Unión Med. Can., 94, 90 (1965).
178. Brahmakar D.M. and Connor W.E., Circ. Res., 21, 817 (1967).
179. Pataky J., Szikulay L., Sajtos L., Jozsa L., Perneczky M. and Lusztig G., Z. Gesamte Inn. Med. Ihre Grenzgeb., 16, 854 (1961).
180. Lee Y.C. and Layne E.C., Biochem. Med., 2, 102 (1968).
181. Ditzel J. and Dyerberg, J. Atheroscler. Res., 10, 5 (1969).
182. Loesel H. and Appel W., Fortschr. Med., 85, 517 (1967).
183. Witt E.E. and Novak L.J., U.S. Patent 2,822,643 (1958).
184. Novak L.J. and Witt E.E., U.S. Patent 2,826,002 (1958).
185. Novak L.J., Witt E.E. and Hiler M.J., J. Agr. Food Chem., 3, 1028 (1955).
186. Novak L.J., U.S. Patent 2,756,134 (1956).
187. Hiler M.J., U.S. Patent 2,901,864 (1959).
188. Aktiebolaget Pharmacia, Brit. Patent 854,715 (1960).

189. Flodin G.M. and Ingelman B.G.A., U.S. Patent 3,042, 667.
190. Seidl S. and Spielmann W., Bibl. Haematol, 10, 205 (1969).
191. Karow A.M., Jr. and Carrier O., Jr., Surg., Gynecol. Obstet., 128, 517 (1969).
192. Moore G.D. and Karow A.M., Jr., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 133, 106 (1970).
193. U.S. Patent 2,779,708.
194. Backman S.V., Embrina P.G. and Ingelman B.G.A., Sewd Patent 174,789 (Appl. 1952).
195. Janiszewski E., Polish Patent 40, 968 (1958).
196. Darida E., Gygyszczet, 11, 171 (1967).
197. Instytut Farmaceutyczny, Polish Patent 49,843 (1965).
198. Beuger Laboratories Ltd., Brit. Patent 1,046,612 (1966).
199. Bakan J.A., Fr. Patent 1,453,745 (1966).
200. Feinstone W.H. and Black, A.S., U.S. Patent 3,523,998 (1970).
201. U.S. Patent 2,749,277.
202. U.S. Patent 2,049,816.
203. Mahoney J.C., U.S. Patent 2,089,217 (1937).
204. Toulmin H.A., Jr., U.S. Patent 2,938,797 (1960).
205. Toulmin H.A., Jr., U.S. Patent 2,823,128 (1958).
206. U.S. Patent 2,758,929.
207. U.S. Patent 2,758,930.
208. Toulmin H.A., Jr., U.S. Patent 2,938,798 (1960).
209. Toulmin H.A., Jr., U.S. Patent 2,938,799 (1960).
210. Owen W.J., U.S. Patent 2,868,725 (1959).
211. Sparks W.J., U.S. Patent 3,053,765 (1962).
212. Cypert J.D. and Patton J.T. U.S. Patent 3,084,122 (1963).
213. Dumbaul G.K. and Monaghan P.H., U.S. Patent 3,065, 170 (1962)

213. Dumbaul G.K. and Monaghan, U.S. Patent 3,065,170 (1962).
214. Mueller P., Klipp W., Heyne B., Behrens U., Ringpfeil M., Garbert A., Toporski W., Krueger K., Werther H. and Werther H.D., East. Germ. Patent 47,403 (1966).
215. U.S. Patent 2,360,327.
216. Novak L.J., U.S. Patent 2,885,373 (1959).
217. Novak L.J., U.S. Patent 2,933,463 (1960).
218. Lesinski C.A. and Sullivan E.J., U.S. Patent 3,085,853 (1963).
219. Lux A., László E., Huszár J., Gantner G.S. and Holló J., Staerke, 19, 129 (1967).
220. Minger F.R. and Bennett W.R., U.S. Patent 2,958,585 (1960).
221. Grimes J.H. and Scott K.T.B., Powder Met., 11, 213 (1968).
222. United Kingdom Atomic Energy Authority, Fr. Patent 1,519,066 (1968).
223. U.S. Patent 2,756,134.
224. U.S. Patent 2,764,84.
225. U.S. Patent 2,746,880.
226. U.S. Patent 2,768,096.
227. U.S. Patent 2,734,066.
228. U.S. Patent 2,756,160.
229. U.S. Patent 2,748,774.
230. U.S. Patent 2,275,303.
231. U.S. Patent 2,762,679.
232. U.S. Patent 2,733,326.
233. U.S. Patent 2,731,349.
234. U.S. Patent 2,731,015.
235. U.S. Patent 2,758,926.
236. U.S. Patent 2,778,853.

237. Swiss Patent 217,217.
238. U.S. Patent 2,766,143.
239. U.S. Patent 2,756,156.
240. U.S. Patent 2,734,828.
241. U.S. Patent 2,749,276.
242. Jeanes A.R. and Wilham C.A., J. Am. Chem. Soc., 74, 5339 (1952).
243. Jeanes A.R. and Wilham C.A., U.S. Patent 2,587,623 (1960).
244. Novak L.J. and Tyree J.T., U.S. Patent 2,954,372 (1960).
245. Novak L.J. and Tyree J.T., U.S. Patent 2,766,143 (1964).
246. Novak L.J., U.S. Patent 2,933,411 (1960).
247. Toulmin H.A., Jr., U.S. Patent 2,910,381 (1959).
248. U.S. Patent 2,768,097.
249. U.S. Patent 2,736,652.
250. Umehara S., Otsuka S., Setoyama A., Heramine T. and Tezuka T., Proc. Asia Oceania Congr. Endocrinol., 3rd, Manila, 1967, 1, 605 (1968).
251. Barnes W.A. and Redo S.F., U.S. Patent 3,478,150 (1969).
252. Leberzammer E., Germ. Patent 1,928,326 (1969).
253. Meito Sangyo Co. Ltd., and Konishiroku Photo Industry Co. Ltd., Fr. Patent 1,553,411 (1969).
254. U.S. Patent 2,715,091.
255. Swed Patent 118,014.
256. Colonial Sugar Refining Co., Ltd., Brit. Patent 1, 154,993 (1969).
257. Anderson W., Baillie A.J. and Harthill J.E., J. Pharm. Pharmacol., 20, 715 (1968).
258. Novak L.J., U.S. Patent 2,921,846 (1960).

259. Midland Chemical Corp., Germ. Patent 1,106,659 (1959).
260. U.S. Patent 2,734,828.
261. U.S. Patent 2,702,231.
262. Juergens M., Welzwl H. and Hartung G., Germ. Patent 1,293,579 (1969).
263. Heckel H. and Jefferson R.T., U.S. Patent 3,130,125 (1964).
264. Witt E.E., U.S. Patent 3,196,146 (1965).
265. U.S. Patent 2,706,690.
266. Aktiebalag Pharmacia, Neth. Appl. 6,410,005 (1966).
267. Chwialkowska L., Surowiucki J., Mioduszeuiski J.Z. and Mioduszeuiski M., Polish. Patent 54,650 (1968).
268. Chwialkowska L., Surowiucki J., Mioduszeuiski J.Z. and Mioduszeuiski M., Polish. Patent 54,383 (1968).
269. Toulmin H.A., Jr., U.S. Patent 2,813,797 (1957).
270. Toulmin H.A., Jr., U.S. Patent 2,834,684 (1958).
271. Novak L.J., U.S. Patent 2,997,423 (1961).
272. Novak L.J. and Witt E.E., U.S. Patent 2,780,888 (1957).
273. Novak L.J. and Wenzelberger E.P., U.S. Patent 2,856,372 (1958).
274. Wenzelberger E.P., U.S. Patent 2,854,421 (1958).
275. Commonwealth Engineering Co. of Ohio, Brit Patent 818,750 (1959).
276. Novak L.J., U.S. Patent 2,982,394 (1961).
277. Novak L.J. and Bulloff J.J., U.S. Patent 2,856,366 (1958).
278. Clarkson A.H., Brit. Patent 876,927 (1961).
279. Behrens U., Ringpfeil M. and Gabert A., U.S.S.R. Patent 154,369 (1963).
280. Central Pharmacol Co., Brit. Patent 904,874 (1962).

281. Deutsche Akademic der Wissenschaften zu Berlin, Brit. Patent 1,069,820 (1967).
282. Khomyakov K.P., Virnik A.D., Ushakov S.N. and Rogovin Z.A., Vysokomolekul Soedin., 7, 1035 (1965).
283. Khomyakov K.P., Chem. Abstr., 63, 16134 (1965).
284. Novak L.J., U.S. Patent 2,811,517 (1957).
285. Ernst B., Bostelmann J. and Engelmann C., Acta Biol. Med. Ger., 23, 345 (1969).
286. Novak L.J. and Bishop A.E., U.S. Patent 2,808,405 (1957).
287. U.S. Patent 2,736,710.
288. U.S. Patent 2,674,517.
289. Cox J.S.G., King R.E. & Reynolds G.F., Nature (London), 207, 1202 (1965).
290. Muir A.R., Golberg L., Q. Jl exp. Physiol, 46, 289 (1961).
291. Ricketts C.R., Cox J.S.G., Fitzmaurice C., Moss G.F., Nature (London), 208, 237 (1965).
292. Marshall P.R., Rutherford D., J. Colloid & Interface Sci., 37, 390 (1971).
293. Muller A., Arzneimittel-Forsch., 17, 921 (1967).
294. Gallagher K.J., Phillips D.N., Chimia, 23, 465 (1969).
295. Fujita T., Terato K., J. Chem. Soc. Japan, 89, 844 (1968).
296. Bremner I., Cox J.S.G., Moss G.F., Carbohydr. Res. 11, 77 (1969).
297. Henderson P.A., Hillman R.S., Blood, 34, 357 (1969).
298. Hillman R.S., Therapy, 591 (1970).
299. Rak J., J. Appl. Polym. Sci., 12, 711 (1968).
300. Determan H., Molecular Sieves a Laboratory Handbook, 2nd Edn., 73 (1969).
301. Harrison P.M., J. Molec. Biol., 6, 404 (1963).

302. Chemicals Inc., Brit. Patent 1,109,513 (1966).
303. Westfall R.J. and Lewis S.N., U.S. Patent 3,093,545.
304. London E. and Twigg G.D., U.S. Patent 2,820,740.
305. London E. and Twigg G.D., U.S. reissue Patent 24,642.
306. Rocador S.A., Span. Patent 248,865.
307. Herb J.R., U.S. Patent 2,885,393,
308. Takeda Chemical Industries Ltd., Japan Patent 13,098 (1961).
309. Svard P.O., J. Pharm. Pharmacol., 13, 644 (1964).
310. Mioduszeuiski J.Z. and Mioduszeuiski M., Acta Polon. Pharm., 18, 135 (1961).
311. Floramo N.A., U.S. Patent 3,022,221.
312. Astra Apotekarnes Kemiska Fabriker, Brit. Patent 898,001.
313. Zdzislaw Synowiedzki, Polish Patent 45,026.
314. Jiri P., Jiri M., Czech Patent 187,005.
315. Mihailescu, Gheorghe, Polish Patent 64,213.
316. Laboratorien Hausmann A., Germ. Patent 6,514,241.
317. Christensen H.M., Germ. Offen, 1,954,960 (1970).
318. Kutnowskie Zaklady Farmaceutyczne "Polfa", Brit. Patent 1,196,855 (1970).
319. Mioduszeuiski J., Mioduszeuiski M. and Kornacki, Polish Patent 58,639 (1969).
320. Alsop R.M. and Bremner I., Brit. Patent 1,199,951 (1970).
321. Armour Pharmaceutical Co., Brit. Patent 1,017,422 (1966).
322. Benito Pe and Guerrero T.C., Curr. Ther. Res., 15 373 (1973).
323. Ashby E.C., Lancet, ii/1967, 807.
324. Laboratorios Polafarma S.A., México D.F., Apuntes sobre una preparación comercial de Complejo Hierro-Dextrán.

325. Mowat A.G., Prescribers' J., 15, 107 (1975).
326. Carter R.A., Br. Med. J., 111/1969, 206.
327. Hussein S., Br. Med. J., 1/1975 546.
328. Newcombe R., J. Ther., I(2), 20 (1966).
329. Patet K.M. and Tulloch J.A., Br. Med. J., 11/1967 605.
330. Higg J.M. and Wells R.S., Br. J. Derm., 87 (1972).
suppl. 8,88.
331. Adams E.B., Br. Med. J., 111/1967, 451.
332. Mackinnon A.E. and Bancewicz, Br. Med. J., 11/1973,
277.
333. Grasso P., Br. Med. J., 11/1973, 667.
334. Greenberg G., Br. Med. J., 1/1976, 1508.
335. Melcalfe, J.B., Br. Med. J., 11/1976, 233.
336. Greenberg G., Br. Med. J., 11/1976, 234.
337. Cantor R.I., Ann. Intern. Med., 77, 933 (1972).
338. Forristal T. and Witt M., Lancet, 1/1968, 1428.
339. Golberg A., Prescribers' J., 6, 101 (1967).
340. Mitchell A.B.S. and Gill A.M., Practitioner, 213,
370 (1974).
341. Soots M. and Hart G.D., Br. Med. J., iv/1970, 54.
342. Lloyd K.N. and Williams P., Br. Med. J., 11/1970, 323.
343. Will D., Hall P. and Fitch J., Estudio de eficacia
y seguridad sobre una preparación comercial del com-
plejo Hierro-dextrán, Universidad Estatal de Colora-
do.
344. Landin P.M., Brit. J. Cancer, 15, 838 (1961).
345. Carte R.L., Mitchley B.C.V. and Roe F.J.C., Brit.
J. Cancer, 22, 521 (1968).
346. Carter R.L., Brit. J. Cancer, 23, 559 (1969).
347. Viallier J. and Ribocillat M., C.R. Soc. Biol., 16,
691 (1962).
348. Chemical Abstract, 72, 19982e.

349. Mengel C.E., Kann H.E., Jr. and O'Malley B.W., --
Blood, 26, 74 (1965).
350. Smith K.A. and Mengel C.E., J. Lab. Clin Med., 72,
505 (1968).
351. Ben-Ishai D., Lancet, 1, 476 (1961).
352. Instituto Mexicano de Comercio Exterior (IMCE), Cen-
tro de Información, Tablas de Importación de los --
años 1979-1983 sobre Dextrana y Complejo Hierro-dex
Trán.