

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

468867

ES

11

NUMERO

468.867

A1

21

FECHA DE PRESENTACION

17-4-1978

23

PATENTE DE INVENCION

<b>50</b> PRIORIDADES:		
<b>51</b> NUMERO	<b>52</b> FECHA	<b>53</b> PAIS
16162/77	19-4-1977	Gran Bretaña
<b>47</b> FECHA DE PUBLICIDAD	<b>51</b> CLASIFICACION INTERNACIONAL	<b>62</b> PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	AG1K	
<b>64</b> TITULO DE LA INVENCION		
"UN METODO DE PREPARACION DE UNA SOLUCION ACUOSA ESTERIL"		
<b>71</b> SOLICITANTE (S)		
PHARMACIA AKTIEBOLAG		(Pha-466-Sp)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Rapskatan 7, S-753 23 Uppsala, Suecia		
<b>72</b> INVENTOR (ES)		
Björn Gustaf-Adolf Ingelman, Ary Wolfgang Richter y Kirsti Annikki Taitto de Granath		
<b>73</b> TITULAR (ES)		
<b>74</b> REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.-68.684)

jga

POOR QUALITY

1           La presente invención se refiere a soluciones  
acuosas estériles para administración parenteral que com-  
prenden una substancia que contiene hidratos de carbono y  
a una substancia que contiene hidratos de carbono para ser  
usada en la preparación de tales soluciones acuosas esté-  
5 riles. La invención se refiere también a métodos de prepa-  
ración de dichas soluciones y de dicha substancia que con-  
tiene hidratos de carbono.

10           Se conocen desde antes substancias que contienen  
hidratos de carbono que constan de isomalto-oligosacáridos  
individuales, por ejemplo isomaltosa, isomaltotriosa, iso-  
maltotetrosa, isomaltopentosa, isomaltohexosa, isomalto-  
heptosa, isomaltooctosa, isomaltononosa o isomaltodecosa.  
Estas substancias han sido aisladas preferiblemente de há-  
15 drolizados parciales de dextrán. Asimismo son conocidas  
mezclas de isomalto-oligosacáridos, por ejemplo en forma  
de hidrolizados parciales de dextrán. Se conoce con ante-  
rioridad, que tales substancias pueden reaccionar como hap-  
tenos con anticuerpos frente al dextrán pero no ha estado  
disponible producto alguno que pudiera ser usado en la  
20 práctica.

          Según la presente invención, sin embargo, se hace  
uso de una mezcla seleccionada muy especialmente, que tie-  
ne una nueva composición particular de isomalto-oligosacá-  
ridos, como se describirá con mayor detalle más adelante,  
25 cuya mezcla tiene una combinación particular de propieda-  
des favorables para usar en soluciones acuosas estériles  
para administración parenteral, preferiblemente para inyec-  
ción o infusión en vasos sanguíneos, y que puede ser fa-  
30 bricada industrialmente a gran escala y ser usada en la

1 -práctica.

Las soluciones según la invención que comprenden esta mezcla especial de isomalto-oligosacáridos pueden ser administradas por vía intravenosa en grandes cantidades sin influencia perjudicial alguna sobre los riñones y sin otros efectos perjudiciales, obteniéndose con ello un efecto diurético osmótico suave. Esta mezcla especial de isomalto-oligosacáridos no da lugar a escamas u otras precipitaciones en partículas en las soluciones. Puede existir en combinación con dextrán clínico en la solución sin aumentar la tendencia del dextrán a formar escamas en la solución (Especialmente en combinación con hidrolizados de dextrán de baja magnitud molecular, existe, bajo otras circunstancias, una fuerte tendencia del dextrán a formar escamas y partículas en la solución). Por el contrario, esta mezcla especial de isomalto-oligosacáridos tiene un efecto estabilizador sobre las soluciones de dextrán de modo que su tendencia a la formación de escamas se reduce por adición suficiente de la misma. Esta mezcla específica de isomalto-oligosacáridos se selecciona especialmente también para ser capaz al tiempo de la administración parenteral, de bloquear diferentes tipos de anticuerpos que están dirigidos contra el dextrán y que pueden presentarse en pacientes sin que dicha mezcla, por sí misma, ocasiona reacciones en pacientes que sean hipersensibles al dextrán debido a la presencia de dichos anticuerpos. A individuos hipersensibles, mediante tal bloqueo de dichos anticuerpos, puede administrárseles dextrán con menos incomodidades y menos riesgos.

30

Las soluciones según la invención que contienen

1 esta mezcla especial de isomalto-oligosacáridos pueden admi  
nistrarse parenteralmente, por ejemplo antes de comenzar la  
infusión de soluciones que contienen dextrán clínico (por  
ejemplo con un peso molecular promedio de peso,  $\bar{M}_p$ , dentro  
5 del intervalo de 30.000 a 80.000) sin este ingrediente aña-  
dido. Las soluciones según la invención que contienen esta  
mezcla especial de isomalto-oligosacáridos así como también  
dextrán clínico pueden ser administradas parenteralmente  
con o sin el tratamiento previo antes citado. Con ello los  
riesgos de efectos adversos del dextrán clínico son reduci-  
10 dos mediante el bloqueo hapténico de anticuerpos, y median-  
te el efecto diurético osmótico suave que contrarresta la  
formación de orina viscosa después de la administración del  
dextrán clínico.

15 Las soluciones acuosas estériles para administra-  
ción parenteral (preferiblemente soluciones para inyección  
o infusión) según la invención, están caracterizadas por-  
que contienen de 0,01 a 35 g, preferiblemente de 0,02 a 30  
g (en especial de 0,1 a 30 g, por ejemplo 0,2 a 30 g, por  
ejemplo 0,3 a 20 g), por 100 ml de solución, de una mezcla  
20 de isomalto-oligosacáridos, cuya mezcla de oligosacáridos  
comprende:

- a) de 0 a 15 por ciento en peso de isomaltosa;
- b) de 20 a 65, preferiblemente de 20 a 60 por ciento  
25 en peso, de isomaltotriosa, isomaltotetrosa e isomal-  
topentosa, estando presente cada uno de estos oligo-  
sacáridos en una cantidad por lo menos de 5 por cien-  
to en peso y a lo sumo de 25 por ciento en peso;
- c) de 20 a 65, preferiblemente de 20 a 60, por ciento  
30 en peso de isomaltohexosa, isomaltoheptosa, isomal-

1 tococtosa e isomaltosonosa, estando presente cada una de las isomaltohexosa e isomaltoheptosa en una cantidad por lo menos de 5 por ciento en peso y a lo sumo de 25 por ciento en peso y siendo la cantidad total de isomaltooctosa e isomaltosonosa por lo menos de 5 por ciento en peso y a lo sumo de 25 por ciento en peso;

5 d) de 0 a 30, preferiblemente de 0 a 25, por ciento en peso de isomalto-oligosacáridos, de 10 a 20 unidades de glucosa, siendo de 0 a 10 por ciento en peso, isomalto-oligosacáridos de 15 a 20 unidades de glucosa, calculándose los porcentajes sobre el peso total de la mezcla de isomalto-oligosacáridos.

10 La mezcla de isomalto-oligosacáridos en la solución comprende, de preferencia, de 0 a 10 por ciento en peso, por ejemplo de 2 a 10 por ciento en peso, de isomaltosa.

15 Adecuadamente a lo sumo 55 por ciento en peso de la mezcla de isomalto-oligosacáridos en la solución, está constituido por isomaltotriosa, isomaltotetrosa e isomaltopentosa, por ejemplo de 25 a 55 por ciento en peso, tal como de 25 a 50 por ciento en peso, por ejemplo más de 30 y menos de 50 por ciento en peso.

20 Adecuadamente por lo menos 25 por ciento en peso de la mezcla de isomalto-oligosacáridos en la solución está constituido por isomaltohexosa, isomaltoheptosa, isomaltooctosa e isomaltosonosa, por ejemplo de 25 a 60 por ciento en peso, tal como de 25 a 55 por ciento en peso, por ejemplo más de 30 y menos del 50 por ciento en peso.

1 Adecuadamente la cantidad total de isomaltohexosa e isomaltoheptosa excede del 15 por ciento (por ejemplo más del 20 por ciento) del peso de la mezcla de oligosacáridos.

5 Preferiblemente la isomaltopentosa e isomaltotetrosa en la mezcla de isomalto-oligosacáridos en la solución se encuentran presentes cada una en una cantidad mayor que la de isomaltotriosa y la de isomaltosa. Preferiblemente, la isomaltohexosa y la isomaltoheptosa se encuentran presentes cada una en una cantidad mayor que la de isomaltononosa y la de isomaltodecosa.

10 Adecuadamente, más de 60 por ciento en peso, tal como más de 65 por ciento en peso (por ejemplo más de 70 ó 75 por ciento en peso) de dicha mezcla de isomalto-oligosacáridos en la solución está constituido por isomalto-oligosacáridos de 3 a 9 unidades de glucosa.

15 A título de ejemplo más de 50 por ciento en peso, por ejemplo más de 55 ó 60 por ciento en peso, de dicha mezcla de isomalto-oligosacáridos en la solución, puede estar constituido por isomalto-oligosacáridos de 4 a 8 unidades de glucosa.

20 Adecuadamente de 0 a 20, por ejemplo de 5 a 20 ó de 5 a 15, por ciento en peso de la mezcla de isomalto-oligosacáridos en la solución, está constituido por isomalto-oligosacáridos de 10 a 20 unidades de glucosa, y de 0 a 10, preferiblemente de 0 a 7, tal como de 0 a 5, por ciento en peso, de isomalto-oligosacáridos de 15 a 20 unidades de glucosa.

25 Ejemplos de mezclas adecuadas de isomalto-oligosacáridos en la solución según la invención, son, por ejemplo, mezclas tales que comprenden de 0 a 12 (por ejemplo

1. de 2 a 10) por ciento en peso de isomaltosa, de 25 a 55  
(por ejemplo de 30 a 50) por ciento en peso de isomalto-  
triosa, isomaltotetrosa e isomaltopentosa, de 25 a 55 (por  
ejemplo de 30 a 50) por ciento en peso de isomaltohexosa,  
isomaltoheptosa, isomaltooctosa e isomaltononosa, de 5 a  
5 20 (por ejemplo de 5 a 18 ó de 5 a 15) por ciento en peso  
de isomalto-oligosacáridos de 10 a 20 unidades de glucosa,  
y siendo de 0 a 7 por ciento en peso oligosacáridos de 15  
a 20 unidades de glucosa.

10. El peso molecular promedio de peso  $\bar{M}_p$  de la mez-  
cla de isomalto-oligosacáridos en la solución es preferi-  
blemente inferior a 1180, por ejemplo menor de 1150, a tí-  
tulo de ejemplo menor de 1120 ó 1100. Es, a título de ejem-  
plo, mayor de 720, por ejemplo mayor de 750 ú 800. Por lo  
general es mayor de 850, por ejemplo mayor de 900. A títu-  
15 lo de ejemplo está comprendido entre 1000 y 1100.

El peso molecular promedio de número  $\bar{M}_n$  de la  
mezcla de isomalto-oligosacáridos en la solución puede ser  
adecuadamente, mayor de 670, por ejemplo mayor de 680, tal  
como mayor de 700. A título de ejemplo, éste puede ser me-  
20 nor de 1000, por ejemplo menor de 900, por ejemplo menor  
de 850, tal como menor de 840, por ejemplo menor de 820.

La solución según la invención puede contener  
también dextrán clínico, es decir, dextrán destinado a admi-  
nistración parenteral como por inyección o infusión, por  
25 ejemplo en vasos sanguíneos. A este respecto, la solución  
según la invención contiene preferiblemente por 100 ml de  
solución, de 0,01 a 10 g, por ejemplo de 0,02 a 10 g, por  
ejemplo de 0,2 a 10 g ó de 0,3 a 5 g, (especialmente de  
30 0,1 a 3 g, por ejemplo de 0,2 a 2 g, por ejemplo de 0,3

1 a 2 g ó de 0,5 a 2 g) de dicha mezcla de isomalto-oligosacáridos y de 2 a 12 g de dextrán clínico que tiene un peso molecular promedio de peso  $\bar{M}_p$  dentro de los límites de 30.000 a 80.000 (calculado sin la adición de la mezcla de isomalto-oligosacáridos). (Preferiblemente, menos de 8 (especialmente menos de 6, por ejemplo menos de 5, por ejemplo menos de 4 ó 3) por ciento en peso de dicho dextrán clínico, se encuentra en el intervalo de peso molecular por debajo de 10.000, es decir antes de efectuar la mezcla de la mezcla de isomalto-oligosacáridos).

5  
10  
15  
20  
La solución según la invención puede contener por 100 ml de solución, por ejemplo de 0,01 a 10 g, por ejemplo de 0,02 a 5 g, (en especial de 0,1 a 3 g, por ejemplo de 0,2 a 2 g, por ejemplo de 0,3 a 2 g ó de 0,5 a 2 g) de dicha mezcla de isomalto-oligosacárido, y de 4 a 8 g de Dextran 70 ó de Dextran 60. A este respecto la solución puede contener por 100 ml de solución, menos de 0,5 g, preferiblemente menos de 0,4 g, en especial menos de 0,3 g (por ejemplo menos de 0,2 g) de moléculas en el intervalo de peso molecular de 3.000 a 10.000. Tales soluciones de dextrán mejoradas tienen una tendencia baja a formar escamas.

25  
30  
A título de ejemplo la solución según la invención puede contener por 100 ml de solución de 0,01 a 10 g, por ejemplo de 0,02 a 5 g (en especial de 0,1 a 3 g, por ejemplo de 0,2 a 2 g, por ejemplo de 0,3 a 2 g ó de 0,5 a 2 g) de dicha mezcla de isomalto-oligosacáridos, y de 8 a 12 g de Dextran 40. Asimismo a este respecto la solución puede contener por 100 ml de solución menos de 0,5 g, preferiblemente menos de 0,4 g, tal como menos de 0,3 g

1 (por ejemplo menos de 0,2 g) de moléculas de dextrán en el  
intervalo de peso molecular de 3.000 a 10.000. Tales solu-  
ciones de dextrán mejoradas tienen una tendencia baja a la  
formación de escamas. (Dextran 70, Dextran 60 y Dextran 40  
son las designaciones de farmacopea para preparaciones de  
5 dextrán que poseen valores  $\bar{M}_p$  de aproximadamente 70.000;  
aproximadamente 60.000 y aproximadamente 40.000, respecti-  
vamente).

Las soluciones según la invención antes menciona-  
das pueden contener también otras substancias que sean fi-  
siológicamente aceptables para administración parenteral,  
10 por ejemplo glucosa y cloruro de sodio. La solución puede  
contener por 100 ml de solución, por ejemplo, de 0,1 a 1  
g de cloruro de sodio y/o de 0,1 a 10, por ejemplo de 0,1  
a 5 g de glucosa.

15 La invención comprende también un método para la  
preparación de las soluciones según la invención, Según di-  
cho método la mezcla de isomalto-oligosacáridos antes ci-  
tada y facultativamente también los aditivos usados en la  
preparación de soluciones para administración parenteral,  
20 tales como cloruro de sodio, glucosa o dextrán clínico, y  
agua, se mezclan en tales proporciones que cuando las subs-  
tancias están en solución el contenido de la mezcla de iso-  
malto-oligosacárido está dentro de los límites estableci-  
dos antes, después de lo cual la solución se filtra y se  
25 vierte en receptáculos para soluciones para uso parenteral,  
por ejemplo frascos de vidrio o bolsas de plástico (por  
ejemplo de 10 a 1000 ml), cuyos receptáculos se cierran  
después herméticamente y se esterilizan por calor. Los  
30 contenidos de aditivos, cuando tales aditivos se encuen-

1 tran presentes, están dentro de los límites usados convencionalmente en lo que respecta a la substancia en cuestión en soluciones para administración parenteral, por ejemplo los límites antes indicados.

5 La substancia que contiene hidratos de carbono, según la invención, cuya substancia se destina a ser usada en la preparación de soluciones acuosas estériles para administración parenteral (principalmente soluciones para inyección o infusión) según la invención, está caracterizada porque consta de, o contiene, una mezcla de isomalto-

10 -oligosacáridos, cuya mezcla de oligosacáridos comprende:

a) de 0 a 15 por ciento en peso de isomaltosa;

b) de 20 a 65, preferiblemente de 20 a 60, por ciento en peso de isomaltotriosa, isomaltotetrosa e isomaltopentosa, estando presente cada uno de estos oligosacá-

15 ridos en una cantidad por lo menos de 5 por ciento en peso y a lo sumo de 25 por ciento en peso;

c) de 20 a 65, preferiblemente de 20 a 60, por ciento en peso de isomaltohexosa, isomaltoheptosa, isomaltooctosa e isomaltononosa, estando presente cada una de

20 isomaltohexosa e isomaltoheptosa en una cantidad por lo menos de 5 por ciento en peso y a lo sumo de 25 por ciento en peso, y siendo la cantidad total de isomaltooctosa e isomaltononosa por lo menos 5 por ciento en peso y a lo sumo 25 por ciento en peso;

d) de 0 a 30, preferiblemente de 0 a 25, por ciento en peso de isomalto-oligosacáridos de 10 a 20 unidades de glucosa, siendo de 0 a 10 por ciento en peso isomalto-oligosacáridos de 15 a 20 unidades de glucosa, calculándose los porcentajes sobre el peso total de la mez-

25

30

1 cla de isomalto-oligosacáridos.

La mezcla de isomalto-oligosacáridos contiene preferiblemente a lo sumo 10 por ciento en peso de isomaltosa, por ejemplo de 2 a 10 por ciento en peso.

5 Adecuadamente, a lo sumo 55 por ciento en peso de la mezcla de isomalto-oligosacárido está constituido por isomaltotriosa, isomaltotetrosa e isomaltopentosa, por ejemplo de 25 a 55 por ciento en peso, tal como de 25 a 50 por ciento en peso, por ejemplo más de 30 y menos de 50 por ciento en peso.

10 Adecuadamente, por lo menos 25 por ciento en peso de la mezcla de isomalto-oligosacáridos está constituido por isomaltohexosa, isomaltoheptosa, isomaltooctosa e isomaltononosa, por ejemplo de 25 a 60 por ciento en peso, tal como de 25 a 55 por ciento en peso, por ejemplo más de 15 30 y menos de 50 por ciento en peso. Adecuadamente la cantidad total de isomaltohexosa e isomaltoheptosa excede del 15 por ciento (por ejemplo más del 20 por ciento) del peso de la mezcla de oligosacáridos.

20 Preferiblemente la isomaltopentosa y la isomaltotetrosa se encuentran presentes, cada una, en una cantidad mayor de la de cada una de isomaltotriosa e isomaltosa. Preferiblemente la isomaltohexosa y la isomaltoheptosa se encuentran presentes cada una en una cantidad mayor que la de cada una de isomaltononosa e isomaltodecosa.

25 Adecuadamente, más de 60 por ciento en peso, tal como más de 65 por ciento en peso (por ejemplo más de 70 ó 75 por ciento en peso) de dicha mezcla de isomalto-oligosacáridos consta de isomalto-oligosacáridos de 3 a 9 unidades de glucosa.

30

1 A título de ejemplo más de 50 por ciento en peso, por ejemplo más de 55 ó 60 por ciento en peso, de dicha mezcla de isomalto-oligosacáridos, puede estar constituido por isomalto-oligosacáridos de 4 a 8 unidades de glucosa.

5 Adecuadamente de 0 a 20, por ejemplo de 5 a 20 ó de 5 a 15, por ciento en peso de la mezcla de isomalto-oligosacáridos está constituido por isomalto-oligosacáridos de 10 a 20 unidades de glucosa, estando constituido de 0 a 10, preferiblemente de 0 a 7, tal como de 0 a 5, por ciento en peso por isomalto-oligosacáridos de 15 a 20 unidades de glucosa.

10 Ejemplos de mezclas adecuadas de isomalto-oligosacáridos según la invención, son por ejemplo tales mezclas que comprenden de 0 a 12 (por ejemplo de 2 a 10) por ciento en peso de isomaltosa, de 25 a 55 (por ejemplo de 30 a 50) por ciento en peso de isomaltotriosa, isomaltotetrosa e isomaltopentosa, de 25 a 55 (por ejemplo de 30 a 50) por ciento en peso de isomaltohexosa, isomaltoheptosa, isomaltooctosa e isomaltononosa, de 5 a 20 (por ejemplo de 5 a 18 ó de 5 a 15) por ciento en peso de isomalto-oligosacáridos de 10 a 20 unidades de glucosa, constando de 0 a 7 por ciento en peso de isomalto-oligosacáridos de 15 a 20 unidades de glucosa.

25 El peso molecular promedio de peso,  $\bar{M}_p$ , de la mezcla de isomalto-oligosacáridos, es preferiblemente menor de 1180, por ejemplo menor de 1150, a título de ejemplo menor de 1120 ó 1100. Es, a título de ejemplo, mayor de 720, por ejemplo mayor de 750 ó 800. Por lo general es mayor de 850, por ejemplo mayor de 900. A título de ejemplo está comprendido entre de 1000 - 1100.

1 El peso molecular promedio de número,  $\bar{M}_n$ , de la  
mezcla de isomalto-oligosacáridos puede ser adecuadamente  
mayor de 670, por ejemplo mayor de 680, tal como mayor de  
700. Puede ser, a título de ejemplo, menor de 1000, por  
ejemplo menor de 900, por ejemplo menor de 850, tal como  
5 menor de 840, por ejemplo menor de 820.

La sustancia que contiene hidratos de carbono  
según la invención, puede contener también otras substan-  
cias fisiológicamente aceptables para administración paren-  
teral, por ejemplo glucosa, cloruro de sodio y dextrán clí-  
nico. La mezcla de isomalto-oligosacáridos puede contener  
10 por 1 parte en peso de dicha mezcla, por ejemplo de 0 a 1  
partes en peso de glucosa, tal como de 0,01 a 0,1 (por ejem-  
plo de 0,01 a 0,05) partes en peso de glucosa. La mezcla de  
oligosacáridos puede contener por 1 parte en peso de dicha  
15 mezcla, por ejemplo de 0 a 0,1 (por ejemplo de 0 a 0,03 ó  
de 0,001 a 0,01) partes en peso de cloruro de sodio.

Dicha mezcla de isomalto-oligosacáridos puede mez-  
clarse con dextrán clínico de peso molecular promedio de  
peso,  $\bar{M}_p$ , 30.000 a 80.000 (por ejemplo Dextran 70, Dextran  
20 60 y Dextran 40). (Preferiblemente, menos de 8 (en especial  
menos de 6, por ejemplo menos de 5, por ejemplo menos de 4  
ó 3) por ciento en peso de dicho dextrán clínico se encuen-  
tra en el intervalo de peso molecular inferior a 10.000,  
es decir antes del mezclado de la mezcla de isomalto-oligo-  
25 sacárido). Por ejemplo, 1 parte en peso de la mezcla de iso-  
malto-oligosacárido puede mezclarse con 0,5 a 500, prefe-  
riblemente 1 a 300, en especial 1 a 100, por ejemplo 1 a 60  
(por ejemplo 1 a 50, por ejemplo 3 a 30) partes en peso de  
30 dicho dextrán clínico. La sustancia que contiene hidratos

1 de carbono puede estar constituida, a título de ejemplo,  
por 0,3 a 50, por ejemplo 0,5 a 40, tal como 1 a 30, por  
ejemplo 3 a 30, tal como 5 a 20, por ejemplo 5 a 10 por  
ciento en peso, de dicha mezcla de isomalto-oligosacáridos  
siendo el resto dicho dextrán y posiblemente pequeñas can-  
5 tidades de glucosa y cloruro de sodio (por ejemplo de 0 a  
5, por ejemplo de 0 a 2, tal como de 0 a 1 por ciento en  
peso). Dicha mezcla de isomalto-oligosacáridos y dextrán  
clínico puede contener ventajosamente menos de 8, preferi-  
blemente menos de 6, en especial menos de 5, tal como menos  
10 de 4 ó menos de 3 por ciento en peso, de moléculas dentro  
del intervalo de peso molecular de 3.000 a 10.000.

La mezcla particular de isomalto-oligosacáridos  
de que se hace uso en la presente invención, puede ser ob-  
tenida mezclando los oligosacáridos individuales en propor-  
15 ciones tales que se obtenga la mezcla deseada. No obstante,  
es práctica y económicamente obtenida del mejor modo par-  
tiendo de hidrolizados parciales de dextrán, que se obtie-  
nen, por ejemplo, mediante hidrólisis ácida o enzimática,  
siendo fraccionados los hidrolizados que contienen isomal-  
20 to-oligosacáridos por medio de precipitación fraccionada  
y/o disolución fraccionada (por ejemplo en mezclas de agua  
y un agente de precipitación tal como etanol, metanol o ace-  
tona) y/o por medio de separación por cromatografía de gel  
y/o separación por adsorción y/o ultrafiltración, y tales  
25 fracciones separadas son combinadas de tal modo que se ob-  
tenga la mezcla particular deseada de isomalto-oligosacá-  
ridos. Tal fracción puede ser ajustada en cuanto a su com-  
posición añadiendo uno o más de los oligosacáridos indivi-  
30 duales.

1 La invención se refiere también a un método para  
la preparación de la substancia que contiene hidratos de  
carbón que comprende la mezcla particular de isomalto-  
-oligosacáridos antes definida. El método se caracteriza  
porque se hidroliza parcialmente dextrán a uno o más hidro-  
5 lizados que contienen una mezcla de isomalto-oligosacári-  
dos en el intervalo de 2 a 20 unidades de glucosa y por-  
que fracciones que contienen isomalto-oligosacáridos se  
aislan de tales hidrolizados por fraccionamiento y se com-  
binan facultativamente en proporciones adecuadas para dar  
10 una mezcla de isomalto-oligosacáridos que poseen la com-  
posición dada anteriormente.

El dextrán puede ser preparado ventajosamente  
por medio de *Leuconostoc mesenteroides*, cepa NRRL B-512.  
Como dextrán de partida para la hidrólisis parcial antes  
15 citada, pueden usarse ventajosamente fracciones de dex-  
trán de valores  $\bar{M}_p$  comprendidos entre 5.000 y 30.000 por  
ejemplo, tales como entre 10.000 y 30.000, por ejemplo  
entre 13.000 y 22.000. La hidrólisis parcial de dextrán  
se efectúa ventajosamente en una o más etapas hasta el  
20 punto que el hidrolizado contenga una parte relativamente  
pequeña de isomalto-oligosacáridos de 10 y más unidades  
de glucosa (por ejemplo menos de 20, tal como menos de 15,  
por ejemplo menos de 10 ó 5 por ciento en peso, calculado  
sobre el peso total del hidrolizado), de modo que más tar-  
25 de puede recuperarse y hacerse uso de una fracción, que  
se precipita primeramente por tratamiento con etanol. Ha  
parecido ser posible llevar a cabo técnicamente el frac-  
cionamiento necesario de los hidrolizados por medio de pre-  
cipitación con etanol y tratamiento con carbón activo. (La  
30

1 -adsorción de los isomalto-oligosacáridos sobre carbón de-  
pende del peso molecular). Combinando en proporciones ade-  
cuadas fracciones adecuadas obtenidas de este modo para  
dar sustancias que comprenden hidratos de carbono que  
contienen una mezcla de isomalto-oligosacáridos de la com-  
5 posición antes dada, puede prepararse un producto repro-  
ducible a escala técnica.

La invención comprende también un método de me-  
jorar dextrán clínico que tiene un peso molecular prome-  
dio de peso ( $\bar{M}_p$ ) comprendido entre 30.000 y 80.000, en lo  
10 que respecta a efectos secundarios por administración pa-  
renteral, cuyo método se caracteriza porque dicho dextrán  
clínico se mezcla con una mezcla de isomalto-oligosacári-  
dos según se ha especificado antes, siendo las proporcio-  
nes entre dicha mezcla y dicho dextrán clínico de 1 parte  
15 en peso de dicha mezcla respecto a 0,5 a 500, preferible-  
mente 1 a 300, partes en peso de dicho dextrán clínico,  
por ejemplo 1 a 100 partes.

La invención proporciona una mejora en el méto-  
do conocido de administración parenteral a mamíferos in-  
20 cluso el hombre, de dextrán clínico de peso molecular pro-  
medio de peso ( $\bar{M}_p$ ) comprendido entre 30.000 y 80.000, cu-  
ya mejora comprende administrar parenteralmente al mamife-  
ro, poco antes o simultáneamente con la administración de  
dicho dextrán clínico, una solución acuosa estéril, para  
25 administración parenteral, que contiene de 0,01 a 35 g  
por 100 ml de solución, de una mezcla de isomalto-oligo-  
sacáridos según se ha especificado anteriormente, en una  
cantidad efectiva para bloquear anticuerpos dirigidos con-  
30 tra el dextrán y presentes en dicho mamífero.

1                    Según una realización preferida, dicha mezcla se administra simultáneamente con, y en la misma solución que dicho dextrán.

5                    Como puede reconocerse por las personas de habilidad ordinaria en la técnica, los isomalto-oligosacáridos serán excretados en la orina. Por tal razón, cuando la solución de la mezcla de isomalto-oligosacáridos se administra antes de administrar la solución de dextrán clínico, el intervalo entre las dos administraciones no debe extenderse demasiado y adecuadamente no debe exceder de una hora y preferiblemente debe estar comprendido entre 10 y 0 minutos.

15                    Generalmente, la cantidad de la mezcla de isomalto-oligosacáridos administrada parenteralmente para este fin, debe ser de 0,001 a 0,3 g de dicha mezcla por kg de peso, preferiblemente de 0,005 a 0,1 g por kg de peso, por ejemplo de 0,01 a 0,05 g por kg de peso.

                    La invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos que figuran a continuación.

20                    EJEMPLO 1

                    A) Se añadieron 10,5 litros de HCl 8,6 N a 1000 litros de una solución acuosa que contenía 400 kg de una fracción de dextrán de  $\bar{M}_p = 17.000$  (obtenida de dextrán nativo partiendo de Leuconostoc mesenteroides, cepa NRRL B-512, mediante hidrólisis y fraccionamiento) a 85°C. Se dejó que la hidrólisis tuviera lugar durante 30 h a 85°C después de lo cual la solución se enfrió y neutralizó añadiendo una solución acuosa de hidróxido de sodio. Se precipitó una primera fracción a aproximadamente 20°C median

1 te la adición de 4300 litros de etanol de 90%. La fracción precipitada fue recogida y disuelta en agua hasta un volumen de la solución de 500 litros, y después se filtró la solución con 10 kg de carbón activo. Se precipitó una nueva fracción a 20°C del filtrado así obtenido mediante la adición de 2000 litros de etanol de 90%. La fracción precipitada se disolvió en agua hasta un volumen de la solución de 420 litros y la solución se filtró con 20 kg de carbón activo. Después de filtración y secado por pulverización se obtuvieron aproximadamente 100 kg de sustancia en forma de un polvo blanco.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
B) Se añadieron 10,5 litros de HCl 8,6 N a 1000 litros de una solución acuosa que contenía 265 kg de una fracción de dextrán de  $\bar{M}_p = 17.000$  a 88°C. Se dejó que la hidrólisis tuviera lugar 24 horas a 88°C después de lo cual la solución se enfrió y se neutralizó añadiendo una solución acuosa de hidróxido de sodio. La solución se filtró entonces con 10 kg de carbón activo y se concentró a un volumen de 440 litros. Se precipitó una primera fracción a aproximadamente 20°C mediante la adición de 1750 litros de etanol de 90%. La fracción precipitada se recuperó y disolvió en agua hasta un volumen de la solución de 550 litros y se filtró con 5 kg de carbón activo. La solución se concentró después a un volumen de 325 litros y se precipitó una nueva fracción a aproximadamente 20°C mediante la adición de 1300 litros de etanol de 90%. La fracción precipitada se recuperó y se disolvió en agua hasta un volumen de la solución de 270 litros. Se precipitó una nueva fracción mediante la adición de 1080 litros de etanol de 90%. La fracción precipitada se recupe-

1 ró y se disolvió en agua hasta un volumen de la solución de 500 litros, y la solución se filtró entonces con 5 kg de carbón activo. Después de filtrar y secar por pulverización se obtuvieron aproximadamente 100 kg de sustancia en forma de un polvo blanco.

5 C) Se preparó una sustancia de un modo análogo al B) anterior, pero hidrolizando durante 25 horas a 88°C. Después de la última filtración y de secar por pulverización se obtuvieron aproximadamente 100 kg de sustancia en forma de un polvo blanco.

10 D) Una parte en peso de cada una de las sustancias obtenidas según A), B) y C) fueron mezcladas a fondo hasta obtener una mezcla homogénea. El análisis mostró que por 100 g de sustancia la mezcla estaba constituida por 96 g de una mezcla de isomalto-oligosacáridos, 3 g de glucosa y 1 g de cloruro de sodio. Un análisis cromatográfico

15 mostró que la mezcla de isomalto-oligosacáridos estaba constituida por 7% (este porcentaje así como los que figuran seguidamente son tantos por ciento en peso calculados sobre el peso total la mezcla de isomalto-oligosacáridos)

20 de isomaltosa, 11% de isomaltotriosa, 15% de isomaltotetrosa, 16% de isomaltopentosa, 14% de isomaltohexosa, 11% de isomaltoheptosa, 7% de isomaltooctosa, 5% de isomaltononosa y 14% de isomalto-oligosacáridos de 10 o más unidades de glucosa (estando constituido 12% por oligosacáridos de 10 a 14 unidades de glucosa y 2% por oligosacáridos de 15 a 20 unidades de glucosa). El  $\bar{M}_p$  de la mezcla de isomalto-oligosacáridos era 1020, estimado por análisis por cromatografía de gel.

30

EJEMPLO 2

Se preparó una solución que contenía 15 g de hidratos de carbono y 0,6 g de cloruro de sodio por 100 ml de solución, disolviendo cantidades apropiadas de la sustancia que contiene hidratos de carbono del Ejemplo 1 D, y cloruro de sodio, en agua destilada exenta de pirógenos, a 90°C. La solución fue filtrada y se llenó en frascos de vidrio de 10 ml y 500 ml, que después fueron cerrados herméticamente y esterilizados por calor, a 120°C durante 35 minutos.

EJEMPLO 3

A) Se preparó una solución que contenía 6 g de Dextran 70, 0,8 g de cloruro de sodio y 0,6 g de hidratos de carbono del Ejemplo 1 D por 100 ml de solución, disolviendo cantidades apropiadas de la sustancia que contiene hidratos de carbono, del Ejemplo 1 D, cloruro de sodio y Dextran 70, en agua destilada exenta de pirógenos. La solución se filtró y se llenó en frascos de vidrio de 500 ml y 100 ml que después fueron herméticamente cerrados y esterilizados por calor a 120°C durante 35 minutos.

B) Se preparó una solución como en A) anterior, pero con 0,3 g de hidratos de carbono del Ejemplo 1 D por 100 ml, en lugar de 0,6 g.

EJEMPLO 4

0,6 partes en peso de la sustancia hidrato de carbono preparada en el Ejemplo 1 D, en forma de polvo, fueron mezcladas a fondo con 6 partes en peso de Dextran 70 en forma de polvo. La sustancia obtenida es adecuada

1 para preparar soluciones de infusión. Una solución tal  
puede ser preparada por ejemplo del siguiente modo: Se di-  
suelven 6,6 kg de dicha substancia y 0,8 kg de cloruro de  
sodio en agua destilada exenta de pirógenos, hasta un vo-  
lumen de solución de 100 litros. La solución se filtra y  
5 se llena en frascos de vidrio de 500 ml que después se  
cierran herméticamente y se esterilizan por calor a 120°C  
durante 35 minutos.

EJEMPLO 5

10 Se preparó una solución acuosa que contenía 24  
g de Dextran 40 y 1,2 g de la substancia hidrato de carbo-  
no preparada en el Ejemplo 1 D por 100 ml de solución. La  
solución se filtró y se secó por pulverización. El polvo  
obtenido de este modo es adecuado para la preparación de  
15 soluciones de infusión. Tales soluciones pueden ser prepa-  
radas, por ejemplo, del siguiente modo: se disuelven 10,5  
kg de dicho polvo y 0,8 kg de cloruro de sodio, en agua  
destilada exenta de pirógenos hasta un volumen de solución  
de 100 litros. La solución se filtra y se llena en frascos  
20 de vidrio de 500 ml que después se cierran herméticamente  
y se esterilizan por calor a 120°C durante 35 minutos.

-----  
-  
-  
-  
-  
-  
-----

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un método de preparación de una solución acuosa estéril para administración parenteral que contiene una sustancia que comprende hidratos de carbono, caracterizado porque se hidroliza parcialmente dextrán para dar un hidrolizado que contiene una mezcla de isomalto-oligosacáridos en el intervalo de 2 a 20 unidades de glucosa, y  
15 porque se aísla de dicho hidrolizado por fraccionamiento una fracción que contiene isomalto-oligosacáridos, comprendiendo dicha fracción: a) de 0 a 15 por ciento en peso de isomaltosa, b) de 20 a 65, preferiblemente de 20 a 60, por ciento en peso de isomaltotriosa, isomaltotetrosa e isomaltopentosa, estando presente cada uno de estos oligosacáridos en una cantidad por lo menos de 5 por ciento en peso y a lo sumo de 25 por ciento en peso, c) de 20 a 65, preferi-  
20 blemente de 20 a 60, por ciento en peso de isomaltohexosa, isomaltoheptosa, isomaltooctosa e isomaltononosa, estando presente cada una de la isomaltohexosa y la isomaltoheptosa en una cantidad por lo menos de 5 por ciento en peso y a lo sumo de 25 por ciento en peso, y siendo la cantidad total de isomaltooctosa e isomaltononosa por lo menos de 5 por ciento en peso y a lo sumo de 25, por ciento en peso, d)  
25 de 0 a 30, preferiblemente de 0 a 25, por ciento en peso

de isomalto-oligosacáridos de 10 a 20 unidades de glucosa, siendo de 0 a 10 por ciento del peso isomalto-oligosacáridos de 15 a 20 unidades de glucosa, calculándose los porcentajes sobre el peso total de los isomalto-oligosacáridos, después de lo cual se disuelven en agua dicha fracción y opcionalmente también aditivos usados en la preparación de soluciones para administración parenteral, tales como cloruro de sodio, glucosa o dextrán clínico, en proporciones tales que den un contenido de la fracción de isomalto-oligosacáridos de 0,02 a 30 g por 100 ml de solución, tras lo cual se filtra la solución y se vierte en receptáculos destinados a soluciones para uso parenteral, cuyos receptáculos se cierran luego herméticamente y se esterilizan por calor.

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que el contenido de dicha fracción de isomalto-oligosacáridos es de 0,2 a 30 g por 100 ml de solución.

3ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que el contenido de dicha fracción de isomalto-oligosacáridos es de 0,3 a 20 g por 100 ml de solución.

4ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, en el que dicha fracción de isomalto-oligosacáridos comprende de 2 a 10 por ciento en peso de isomaltosa.

5ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, en el que dicha fracción de isomalto-oligosacáridos comprende de 25 a 55 por ciento en peso de isomaltotriosa, isomaltotetrosa e isomaltopentosa.

6ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, en el que dicha fracción de isomalto-oli

gosacáridos comprende de 25 a 55 por ciento en peso de iso-  
maltohexosa, isomaltoheptosa, isomaltooctosa e isomaltono-  
nosa.

5 7ª.- Un método según cualquiera de las reivindi-  
caciones 1ª a 6ª, en el que dicha fracción de isomalto-  
-oligosacáridos comprende de 5 a 20 por ciento en peso de  
isomalto-oligosacáridos de 10 a 20 unidades de glucosa,  
estando constituido de 0 a 7 por ciento del peso de dicha  
fracción por isomalto-oligosacáridos de 15 a 20 unidades  
10 de glucosa.

8ª.- Un método según cualquiera de las reivindi-  
caciones 1ª a 7ª, en el que la solución contiene también  
de 2 a 12 g de dextrán clínico por 100 ml de solución, te-  
niendo dicho dextrán clínico un peso molecular promedio  
15 de peso,  $\bar{M}_p$ , dentro de los límites de 30.000 a 80.000.

9ª.- Un método según la reivindicación 8ª, en el  
que la solución contiene de 0,02 a 10 g de dicha fracción  
de isomalto-oligosacáridos por 100 ml de solución.

10ª.- Un método según la reivindicación 9ª, en  
20 el que la solución contiene de 0,2 a 10 g de dicha frac-  
ción de isomalto-oligosacáridos por 100 ml de solución.

11ª.- Un método según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 8ª a 10ª, en el que la solución contiene menos  
de 0,4 g de moléculas de dextrán en el intervalo de peso  
25 molecular de 3.000 a 10.000, por 100 ml de solución.

12ª.- Un método de preparación de una solución  
acuosa estéril.

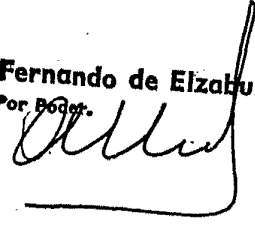
Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 05.ENE.1979

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.



5