

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 831**

51 Int. Cl.:

C08B 30/18 (2006.01)

A61M 1/28 (2006.01)

C12P 19/20 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/718 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2007 PCT/FR2007/000276**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2007 WO07099212**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2007 E 07730987 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 1994061**

54 Título: **Polímeros solubles de glucosa altamente ramificados para la nutrición enteral, parenteral y para la diálisis peritoneal**

30 Prioridad:

28.02.2006 FR 0601778

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.07.2017

73 Titular/es:

**ROQUETTE FRÈRES (100.0%)
62136 Lestrem, FR**

72 Inventor/es:

**DEREMAUX, LAËTITIA;
PETITJEAN, CAROLE y
WILLS, DANIEL**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 626 831 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Polímeros solubles de glucosa altamente ramificados para la nutrición enteral, parenteral y para la diálisis peritoneal

5 La invención tiene por objeto unos polímeros solubles de glucosa altamente ramificados, obtenidos por tratamiento enzimático de almidón, que tiene un contenido en azúcares reductores inferior al 3,5%, preferentemente inferior al 2,5%, más preferiblemente aún inferior al 1% y que presenta un porcentaje de uniones glucosídicas α -1,6 comprendido entre el 20 y el 30%, y una masa molecular media en peso (Mw) seleccionada en un intervalo muy estrecho comprendido entre $20 \cdot 10^3$ y menos de $30 \cdot 10^3$ daltons.

10 Los polímeros solubles de glucosa altamente ramificados de la presente invención presentan además una baja osmolalidad, determinada según un ensayo A, de un valor inferior a 25 mOsm/kg, preferentemente comprendido entre 5 y 20 mOsm/kg.

Estos polímeros pueden ser también hidrogenados o isomerizados para incrementar su estabilidad, en particular térmica.

Estos polímeros solubles de glucosa altamente ramificados presentan por otro lado una baja viscosidad y una ausencia de retrogradación, incluso después del almacenamiento en frío después de largos periodos.

15 La invención se refiere también a un procedimiento de fabricación de tales polímeros solubles de glucosa altamente ramificados.

La invención tiene además por objeto unas composiciones que comprenden tales polímeros solubles de glucosa altamente ramificados. Estas composiciones son utilizables en numerosas aplicaciones industriales, en particular en industrias alimenticias y farmacéuticas.

20 El adjetivo "soluble" utilizado en relación con los polímeros de glucosa de la presente invención significa que estos polímeros son solubles en agua.

Los polímeros de glucosa clásicamente fabricados industrialmente se preparan por hidrólisis de almidones naturales o híbridos y de sus derivados.

25 Los hidrolizados de almidón clásicos se producen así por hidrólisis ácida o enzimática de almidón de cereales o de tubérculos. Son en realidad una mezcla de glucosa y de polímeros de glucosa, de pesos moleculares extremadamente variados.

Estos hidrolizados de almidón (dextrinas, maltodextrinas, etc.) producidos en la industria (con un cierto grado de polimerización o DP medio) comprenden una amplia distribución de sacáridos que contienen al mismo tiempo unas estructuras lineales (uniones glucosídicas α -1,4) y ramificadas (uniones glucosídicas α -1,6).

30 Estos hidrolizados de almidón, y en particular las maltodextrinas se utilizan, generalmente, como transportadores o agente de carga, agente texturizante, soporte de atomización, agente de sustitución de materias grasas, agente filmógeno, agente de control de congelación, agente anti-cristalizante, o para su aporte nutricional.

El experto en la materia sabe que la composición sacarídica de las maltodextrinas determina al mismo tiempo sus propiedades físicas y biológicas.

35 Es por eso que su higroscopicidad, su fermentescibilidad, su viscosidad, su carácter edulcorante, su estabilidad, su carácter gelificante y su osmolalidad son unos criterios clásicamente apreciados y seleccionados según sus diferentes campos de aplicación.

40 Los conocimientos básicos del comportamiento fisicoquímico de estos sacáridos conducen de este modo a integrarlos por ejemplo en las soluciones para diálisis peritoneal, los líquidos parenterales y enterales o en alimentos para diabéticos.

Por este motivo, para estas diferentes aplicaciones, se requieren diversas propiedades físicas y biológicas.

Por ejemplo, se conoce que el porcentaje de absorción de estos sacáridos se determina por la velocidad de vaciado gástrico y por el porcentaje de adsorción intestinal, cuyo control está asegurado por la osmolalidad de dichos sacáridos.

45 A nivel intestinal, las maltodextrinas son hidrolizadas por la α -amilasa pancreática, lo que lleva a reducir su tamaño hasta las dextrinas límites, después un cierto número de enzimas unidas a la mucosa intestinal, tales como la maltasa, la sucrasa y la α -dextrinasa, que continúan hidrolizando los sacáridos lineales y ramificados en glucosa.

50 Aunque la glucosa, la maltosa y la maltotriosa pasan fácilmente la barrera intestinal (difusión pasiva), no es el caso para los oligosacáridos superiores. Además, los oligosacáridos lineales son absorbidos más rápidamente que los oligosacáridos ramificados.

Las bacterias del colon fermentarán después todos los hidratos de carbono que no han atravesado la pared del intestino delgado. Una fermentación excesiva por estas bacterias conduce entonces frecuentemente a desórdenes intestinales tales como calambres y flatulencias.

- 5 Se sabe que la osmolalidad influye en la proporción de absorción y de secreción de agua en el intestino delgado. Cuanto más elevada sea la osmolalidad de un compuesto, más induce ésta a una entrada de fluido en el intestino y conduce a desajustes del intestino (diarrea osmótica), con pérdida concomitante de fluidos y de electrolitos.

La osmolalidad de una solución se define como la cantidad de moles disueltos por kg de agua, implicando que a la misma concentración en peso seco, la osmolalidad de una maltodextrina clásica aumenta con la disminución de su DP.

- 10 Una osmolalidad elevada significa que las sustancias de bajo peso molecular se unen al agua, lo que hace difícil el transporte del agua y de los nutrientes a través de la pared intestinal. La osmolalidad de la sangre es de aproximadamente 300 mOsm/kg, y con el objetivo de facilitar unos nutrientes, es deseable que la osmolalidad de la sustancia esté claramente por debajo de este valor.

- 15 Una dextrina según el documento WO 95/22.562, de un peso molecular medio de aproximadamente 720.000 daltons y de un grado de ramificación del 4% aproximadamente, se describe como presentando una osmolalidad de 20 mOsm/kg.

- 20 Estas dextrinas se preparan por tratamiento ácido del almidón nativo, más particularmente de la fécula de patata, en condiciones de temperatura elevadas, es decir 110 a 140°C, y en un tiempo de reacción de 1 a 15 horas, lo que conduce a la formación de ramificaciones en 1,6 que corresponde al mismo tiempo a enlaces glucosídicos α -1,6 y β -1,6.

Los enlaces glucosídicos P atípicos no se hidrolizan por los sistemas enzimáticos del intestino, y conducen a la acumulación de residuos no digeribles que asimilarán algunas bacterias indeseables del colon.

- 25 En el campo de las soluciones parenterales y enterales, se elaboran unas soluciones nutritivas para mantener un paciente con buena salud y para proporcionarle los nutrientes cuando no se pueda alimentar por las vías digestivas naturales.

Cuando las soluciones se aporten directamente por vía venosa, deben ser isotónicas y se limita así el aporte de glucosa.

- 30 Para proporcionar una energía diaria de 10.000 kJ, se describe en el artículo de Food Science Technology de 1999, p. 345-355 por MARCHAL *et al.*, que sería necesario perfundir 14 litros de solución isotónica de glucosa (5% peso/volumen de glucosa), lo que supera ampliamente las capacidades humanas.

Es posible el aporte de soluciones más concentradas de glucosa o fructosa (10 a 20% peso/volumen), pero no para largos periodos y con la condición de efectuar la perfusión en grandes vasos sanguíneos, la vena subclavia por ejemplo.

- 35 Es asimismo posible administrar unos sacáridos lineales con un DP comprendido entre 2 y 5, ya que estos sacáridos están hidrolizados por unas maltasas en el riñón y la glucosa liberada se reabsorbe entonces. Es por eso que la utilización de oligosacáridos cortos lineales permite aportar suficiente energía en una solución isotónica, sin sobre-hidratar al paciente.

- 40 Por otro lado, siendo los oligosacáridos lineales de un DP inferior a 7 estables en solución durante largos periodos de tiempo, se selecciona clásicamente hacer variar el DP entre 2 y 7 para permitir aportar constantemente a los pacientes, en estos largos periodos, toda la energía necesaria.

Pero esta solución no es totalmente satisfactoria, y considera sólo la explotación de estructuras glucosídicas lineales.

En cuanto a la nutrición enteral, se refiere a bebidas que pueden ser ingeridas oralmente o bien ser administradas por vía tubular en el estómago o en el intestino delgado.

- 45 Para estos fluidos enterales, el problema principal es la diarrea, debido a una osmolalidad demasiado fuerte.

De manera clásica, para remediar este problema, se utilizan unas maltodextrinas que contienen una mezcla compleja de sacáridos lineales y ramificados, con un equivalente de dextrosa (DE) de 10 a 20. Estas maltodextrinas no dan sin embargo total satisfacción.

- 50 Los especialistas de la nutrición enteral y parenteral buscan la solución de estos problemas técnicos en la elaboración de estructuras ramificadas en productos derivados del almidón.

La amilopectina, principal constituyente del almidón, se organiza alrededor del enlace α -1,4 lineales y de enlaces α -

1,6 que constituyen unos puntos de ramificación. El conocimiento de las microestructuras ha puesto en evidencia que estos dos tipos de enlaces no se encuentran repartidos de manera uniforme, pero que unas zonas muy densas en enlaces α -1,6 se encuentran juntas a zonas constituidas únicamente de enlaces α -1,4.

5 Se ha propuesto, en la patente US 4 840 807, o la solicitud de patente JP 11/187 708, extraer las únicas zonas densas en enlaces α -1,6, como fuente de glucósidos de absorción lenta, en el sentido en el que los enlaces α -1,6 son más lentos de degradar que los enlaces α -1,4.

Se han desarrollado así dos familias de productos. La primera se refiere a las dextrinas límite preparadas por la degradación de las zonas de enlaces α -1,4 por una α -amilasa sola, y las dextrinas preparadas por la degradación de las zonas de enlaces α -1,4 por la acción simultánea de una α -amilasa y de una α -amilasa.

10 La resistencia de estas dextrinas límites a las enzimas digestivas humanas permite utilizarlas para regular la digestión, pero también para controlar la glicemia (aplicación para la alimentación de los diabéticos). Este efecto se atribuye a un retraso de la velocidad de absorción digestiva.

15 Sin embargo, estos compuestos tienen el inconveniente de presentar un peso molecular muy bajo, lo que limita la explotación en otros campos de aplicación en los que se necesita disponer de productos que presentan una cierta viscosidad.

La patente EP 207.676 enseña que para un uso en diálisis peritoneal continua y ambulatoria, se prefieren unos hidrolizados de almidón que forman unas soluciones límpidas e incoloras al 10% en agua, que tienen un Mw de $5 \cdot 10^3$ a $1 \cdot 10^6$ daltons y un índice de polimolecularidad o Ip bajo.

20 Esto se traduce por unas composiciones que contienen principalmente unos polímeros de glucosa de alto peso molecular comprendido entre $5 \cdot 10^3$ y $5 \cdot 10^5$ daltons, que no contienen o que contienen muy poca glucosa u oligosacáridos de DP inferior o igual a 3, y ninguno o muy pocos polímeros de glucosa de Mw superior a $1 \cdot 10^6$ daltons.

25 En efecto, para esta aplicación, los monómeros o polímeros de bajo peso molecular que atraviesan rápidamente la pared peritoneal carecen de interés para la creación de un gradiente de presión osmótica duradero, y por otro lado los polímeros de muy alto peso molecular, superior a $1 \cdot 10^6$ daltons y que están desprovistos de cualquier poder osmótico, han de evitarse e incluso proscritos ya que tienen el riesgo de retrogradar y precipitar en el organismo.

30 La diálisis peritoneal consiste en introducir una solución de diálisis en la cavidad peritoneal mediante un catéter. Al final de un cierto tiempo, un intercambio de solutos se produce entre la sangre y el dializado. La utilización de un agente osmótico adecuado permite el drenado del agua excedente, de la sangre hacia el dializado y paliar así la deficiencia de los riñones.

El método clásico en diálisis peritoneal para eliminar el exceso de agua (ultrafiltración) y de solutos del organismo consiste en inyectar en la cavidad peritoneal una solución de diálisis hipertónica con respecto a la sangre por adición de glucosa como agente osmótico.

35 El flujo a través de una membrana semipermeable ideal está principalmente determinado por el número total de moléculas de soluto (osmolalidad) presentes en la solución, independientemente de su tamaño. Por el contrario, en el caso de una membrana biológica tal como la membrana peritoneal, el flujo depende únicamente de los solutos que no atraviesan o que atraviesan poco la membrana, y no está por lo tanto necesariamente unido a la osmolalidad total de la solución.

40 Además, la capacidad de los solutos a atravesar la membrana depende también de la forma de las moléculas, de su carga iónica y también de su tamaño.

45 La elección de un agente osmótico ideal es delicada: este último debe permitir un gradiente osmótico con el fin de desplazar el agua y las sustancias tóxicas de la sangre hacia la solución de diálisis a través del peritoneo. Debe también ser no tóxico y biológicamente inerte, siendo al mismo tiempo metabolizable por el organismo, siendo una parte de éste asimilado en la sangre. No debe atravesar la membrana peritoneal demasiado rápidamente, a fin de mantener duraderamente un gradiente de ultrafiltración y no permitir la acumulación de sustancias no degradables, indeseables en la sangre.

En su patente EP 667.356, la compañía solicitante ha propuesto un procedimiento de fabricación, a partir de almidón ceroso, de un hidrolizado de almidón completamente soluble en agua y de bajo índice de polimolecularidad, inferior a 2,8, que tiene un Mw comprendido entre $5 \cdot 10^3$ y $1 \cdot 10^6$ daltons.

50 Este procedimiento consiste en hidrolizar por vía ácida una leche de almidón constituida exclusivamente de amilopectina, después en complementar esta hidrólisis ácida por una hidrólisis enzimática con la ayuda de α -amilasa bacteriana, y en cromatografiar este hidrolizado sobre resinas catiónicas fuertes macroporosas en forma alcalina o alcalinotérrica.

Este hidrolizado de almidón particular, también denominado icodextrina, presenta un peso molecular de 12.000 a 20.000 daltons. La mayoría de las unidades de glucosa (más del 90%) de la icodextrina están unidas por unos enlaces α -1,4, que forman unas cadenas lineales, con una pequeña fracción de cadenas α -1,4 ramificadas en α -1,6 (menos del 10%).

- 5 La icodextrina ha permitido una disminución significativa de la absorción diaria de glucosa previamente utilizada como agente osmótico en las soluciones para diálisis, llevando así una ventaja real para el tratamiento de los pacientes diabéticos y/u obesos para los cuales la carga calórica es un factor crítico.

10 Las soluciones de diálisis peritoneal que contienen icodextrina como agente osmótico (en particular comercializada por BAXTER HEALTHCARE Corp. Bajo el nombre de marca EXTRANEAL[®]) se utiliza en general para largos intercambios diarios (nocturnos en diálisis peritoneal continua ambulatoria y diurnas en diálisis peritoneal automatizada).

Esta icodextrina podría no obstante ser también mejorada si se dispone de un agente osmótico menos glicemiante, y cuyo poder osmótico duraría más tiempo, llevando a un aligeramiento significativo del procedimiento de tratamiento de diálisis.

- 15 En efecto, mejorándose el rendimiento de las diálisis, la frecuencia de cambio de bolsas de diálisis disminuiría, lo que constituiría una cierta mejora de la calidad de vida del paciente.

Así, el glucósido ideal en diálisis peritoneal debería:

ser soluble en agua,

tener una baja viscosidad,

- 20 no degradar, es decir no formar un gel por reorganización de las macromoléculas constitutivas de dicho glucósido, inducir una cinética lenta de aparición de glucosa en la circulación sistémica,

ser hidrolizado lentamente, pero completamente degradado por las enzimas del organismo al final de la hidrólisis, ejercer una presión osmótica duradera.

25 En efecto, en relación con estos dos últimos puntos, el devenir de los agentes osmóticos administrados en solución en la cavidad peritoneal en insuficiencias renales se determina por su estabilidad en el líquido peritoneal, la importancia de su absorción en la circulación sanguínea y su velocidad para hidrolizar por la amilasa. Ahora bien, los agentes osmóticos de la técnica anterior presentan todos el inconveniente de hidrolizarse demasiado rápidamente.

30 En todo lo anterior, resulta que existe por lo tanto una necesidad no satisfecha de disponer de polímeros de glucosa que presenten unas propiedades significativas, en particular en términos de estabilidad y de solubilidad, y que confieran a los productos que los contienen una duración de vida más larga y una digestibilidad controlada, lo que permite utilizarlos en particular en los ámbitos de la diálisis peritoneal, de la nutrición enteral o parenteral, como regulador de la glicemia.

35 La compañía solicitante ha tenido el mérito de conciliar todos estos objetivos reputados hasta entonces difícilmente conciliables imaginando y elaborando, a costa de numerosas investigaciones, nuevos polímeros solubles de glucosa altamente ramificados, obtenidos por tratamiento enzimático.

40 Los polímeros solubles de glucosa altamente ramificados conformes a la invención, que tienen una cantidad en azúcares reductores inferior al 3,5%, preferentemente inferior al 2,5%, más preferiblemente aún inferior al 1% son así caracterizados por que poseen un porcentaje de enlaces glucosídicos α -1,6 muy particular, es decir comprendido entre 20 y 30%, para una masa molecular media en peso seleccionada en un intervalo estrecho, comprendido entre 20.000 y menos de 30.000 daltons.

Estos polímeros presentan una osmolalidad, determinada según un ensayo A (descrito en el documento EP 1 369 432) de un valor inferior a 25 mOsm/kg, preferentemente comprendido entre 5 y 20 mOsm/kg.

45 Como se ha indicado anteriormente, los polímeros solubles de glucosa ramificados conformes a la invención presentan un bajo contenido en azúcares reductores, inferior al 3,5%, preferentemente inferior al 2,5%, más preferiblemente aún inferior al 1%. Esta cantidad en azúcares reductores se puede adaptar al interior de estos intervalos en función de las necesidades relacionadas con su utilización. Por ejemplo, para la aplicación en diálisis intraperitoneal, es posible proponer unos productos que presentan un contenido en azúcares reductores hasta el 3,5%.

50 La determinación del contenido en azúcares de los polímeros de glucosa ramificados conformes a la invención se puede efectuar mediante cualquier método conocido por el experto en la materia, en particular mediante métodos de reducción de los licores cuprotátricos o mediante métodos colorimétricos con ácido dinitrosalicílico.

- 5 El índice de enlaces glucosídicos α -1,6 de los polímeros solubles de glucosa ramificados conformes a la invención se determina por análisis RMN del protón. El índice de ramificación se expresa entonces en porcentaje, lo que corresponde a la cantidad de la señal del protón, llevado por C1 de una unidad anhidroglucosa unida a otra unidad anhidroglucosa por un enlace α -1,6, cuando se ha dado un valor de 100 al conjunto de las señales de los protones glucosídicos portados por todos los C1 de los residuos de glucosa de dichos polímeros de glucosa.
- En esta condiciones, los polímeros de glucosa solubles altamente ramificados conformes a la invención presentan un porcentaje de enlaces α -1,6 comprendido entre el 20% y el 30%.
- Esta cantidad en enlaces glucosídicos α -1,6 confiere a los polímeros de glucosa altamente ramificados conformes a la invención una estructura particular, en términos de grado de ramificación con respecto al almidón o al derivado de almidón del cual proceden.
- Esta cantidad particularmente elevada en enlaces glucosídicos α -1,6 hace los polímeros de glucosa altamente ramificados según la invención difícilmente digeribles, lo que contribuye a poder utilizarlos en nutrición enteral como agente regulador de la digestión y como agente regulador de la glicemia, o en todas las aplicaciones en las que se busca una digestión ralentizada que aporte glucosa, en particular en los diabéticos, en los deportistas o en las personas mayores.
- Por lo tanto, pueden ser útilmente propuestos para los diabéticos o para los sujetos predispuestos, como alimentos, bebidas o adyuvantes de nutrición que tiene por función inhibir la elevación de la glicemia.
- Las masas moleculares medias en peso (Mw) de los polímeros de glucosa de la presente invención se miden por cromatografía de exclusión estérica (SEC, *size exclusion chromatography*) sobre columna PSS SUPREMA 100 y PSS SUPREMA 1000 montadas en serie y acopladas a un detector de difusión de la luz.
- Los polímeros de glucosa solubles altamente ramificados de la invención presentan una masa molecular media en peso (Mw) comprendida entre 20.000 y menos de 30.000 daltons, preferentemente comprendida entre 20.000 y 28.000, y de manera particularmente preferida entre 24.000 y 27.000.
- Estos polímeros de glucosa ramificados conformes a la invención constituyen una nueva familia de polímeros, caracterizados por un peso molecular particular, muy diferente de aquel de los polímeros solubles de glucosa ramificados que la compañía solicitante ha descrito ya en su solicitud de patente EP 1.369.432.
- Los polímeros solubles de glucosa ramificados conformes a la invención presentan también una osmolalidad particularmente baja.
- La medición de la osmolalidad de los polímeros solubles de glucosa ramificados conformes a la invención se realiza según el mismo ensayo A que el descrito en la solicitud de patente EP 1.369.432, y da un valor de osmolalidad inferior a 25 mOsm/kg, preferentemente comprendida entre 5 y 20 mOsm/kg.
- No existe, en conocimiento de la compañía solicitante, ningún polímero de glucosa que posea tal valor de osmolalidad, para un índice de ramificación y una masa molecular media en peso tales como se han indicado anteriormente.
- 35 Otras mediciones, efectuadas sobre unas dextrinas límites obtenidas por tratamiento de almidón licuado con α -amilasa, comercializadas bajo el nombre de BLD 8 por SANMATSU, presentan para un peso molecular comprendido entre 40.000 y 50.000 daltons y un porcentaje de ramificación α -1,6 comprendido entre el 8 y el 9%, un valor de osmolalidad de más de 35 mOsm/kg.
- Los polímeros solubles de glucosa de la presente invención se producen por tratamiento enzimático de almidón. Durante su fabricación, no sufren en particular ningún tratamiento susceptible de introducir unos enlaces glucosídicos atípicos tales como los enlaces α - y β -1,2, α - y β -1,3, β -1,4 y β -1,6.
- En cuanto a los polímeros solubles de glucosa ramificados descritos por la compañía solicitante en su solicitud de patente EP 1.369.432, presentan ciertamente un valor de osmolalidad que no supera los 15 mOsm/kg, pero tienen una masa molecular media en peso superior a la de los polímeros de la presente invención, comprendida entre 35.000 y 200.000 daltons.
- Este valor de osmolalidad inferior a 25 mOsm/kg, preferentemente comprendido entre 5 y 20 mOsm/kg, confiere así a los polímeros solubles altamente ramificados conformes a la invención unas propiedades que les permiten ser ventajosamente utilizados en el ámbito de la nutrición enteral y parenteral.
- 50 Su baja osmolalidad y su perfil de masa molecular hacen de estos polímeros de glucosa altamente ramificados conformes a la invención perfectos candidatos osmóticos para unas aplicaciones en diálisis peritoneal, como se ejemplificará a continuación.
- La compañía solicitante ha constatado además que los polímeros solubles de glucosa altamente ramificados

- conformes a la invención presentan una mejor resistencia a la alfa amilasa que los polímeros solubles de glucosa altamente ramificados de su anterior solicitud de patente EP 1.369.432. Esta resistencia confiere a los polímeros de glucosa unas ventajas significativas con respecto a los polímeros de la técnica anterior, tales como la icodextrina. Hace estos polímeros menos glicemiantes y prolonga la duración de su poder osmótico en un medio que contiene alfa-amilasa, autorizando así su uso en los tratamientos de diálisis de larga duración.
- Finalmente, los polímeros solubles de glucosa altamente ramificados conformes a la invención pueden ser ventajosamente modificados por vía química o biológica para incrementar su estabilidad, en particular su estabilidad térmica.
- Es por eso que estos polímeros pueden ser hidrogenados para proporcionar unos polímeros cuyo extremo final glucosa reductora está sustituido por un extremo sorbitol no reductor.
- Tal transformación se puede obtener en particular mediante técnicas de hidrogenación catalítica bien conocidas por el experto en la técnica. Estas técnicas consisten por ejemplo en someter una solución de un azúcar reductor, en este caso una solución de polímeros solubles de glucosa altamente ramificados de la invención, en presencia de un catalizador con níquel de Raney, a una presión de hidrógeno de 40 a 70 kg/cm² y a una temperatura de 100 a 150°C. La hidrogenación se continúa algunas horas hasta que el producto hidrogenado no muestre prácticamente ya ningún poder reductor.
- Los polímeros solubles de glucosa altamente ramificados según la invención pueden también ser sometidos a la acción de enzimas extraídas, en particular de bacterias del género *Rhizobium*, *Arthrobacter* o *Sulfolobus* que tienen la particularidad de isomerizar el miembro maltosa reductor terminal de los polímeros en miembros α - α trehalosa no reductores.
- Tal isomerización se puede obtener por ejemplo gracias a las técnicas descritas en la patente EP 606.753 cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia. Consiste en someter una solución de polímeros solubles de glucosa altamente ramificados a la acción de una enzima que forma unos sacáridos no reductores a una temperatura de 40 a 55°C y a un pH comprendido entre 5 y 10.
- Se señala aquí que ninguno de estos dos procedimientos, hidrogenación o isomerización enzimática, modifica sustancialmente los productos sometidos a estas acciones.
- Se pueden preparar los polímeros solubles de glucosa ramificados de la presente invención, según un procedimiento que comprende la sucesión de las etapas siguientes.
- 1) preparación de una solución acuosa de almidón ceroso, que presenta un contenido en materia seca del 10 al 30% en peso,
 - 2) tratamiento de dicha solución sucesivamente con 2 a 3 ml de una enzima de ramificación a 30.000 – 50.000 U/ml para 100 g de almidón ceroso, a una temperatura comprendida entre 60°C y 80°C durante un tiempo de 18 a 24 horas, después con una enzima de sacarificación seleccionada entre la amiloglucosidasa o la α -amilasa, preferentemente la amiloglucosidasa,
 - 3) fraccionamiento de la solución obtenida a fin de eliminar las fracciones de bajo peso molecular, preferentemente las que tienen una masa molecular inferior a 9000, y recuperar las otras fracciones, es decir las de alto peso molecular,
 - 4) recoger unos polímeros de glucosa altamente ramificados así obtenidos.
- El almidón utilizado en el procedimiento reivindicado es un almidón ceroso, dicho de otra manera un almidón rico en amilopectina.
- Sin embargo, es posible obtener los polímeros solubles de glucosa de la presente invención aplicando el procedimiento anterior a unos almidones diferentes de los almidones ceroso. De manera general, se pueden seleccionar estos entre el almidón natural o híbrido procedente de la patata, de patata con alto contenido en amilopectina (fécula cerosa), de guisante, de arroz, de mandioca, de trigo, de maíz, de maíz o de trigo ricos en amilopectina (maíz o trigo ceroso), de maíz con alto contenido en amilosa, de cortes o de fracciones que pueden ser realizados u obtenidos a partir de almidones, tales como la amilosa, la amilopectina, los cortes granulométricos conocidos por el experto en la técnica como el almidón de trigo "A" y el almidón de trigo "B", y las mezclas de los productos antes mencionados.
- Los derivados de almidón pueden entenderse como unos almidones procedentes de la modificación enzimática, química y/o física, en una o varias etapas, de este almidón.
- Los derivados de almidón pueden ser en particular los almidones modificados por una al menos de las técnicas conocidas de eterificación, esterificación, reticulación, oxidación, tratamiento alcalino, hidrólisis ácida y/o enzimática (en el origen de las maltodextrinas y dextrinas).

La compañía solicitante ha encontrado que los polímeros de glucosa altamente ramificados conformes a la invención son fácilmente sintetizables a partir de almidones, o de sus derivados, que presentan ya un porcentaje de ramificación al menos igual al 1%.

5 La preparación de los polímeros de glucosa altamente ramificados conformes a la invención se realiza modificando las condiciones de realización ya descritas en la solicitud de patente EP 1.269.432 de la compañía solicitante.

En la solicitud de patente EP 1.369.432, la compañía solicitante recomendaba la utilización de 50.000 a 500.000 U de enzima de ramificación purificada para 100 g de almidón seco o de derivado de almidón, a una temperatura comprendida entre 25 y 95°C, preferentemente a una temperatura comprendida entre 70 y 95°C, durante un tiempo de 18 a 24 horas.

10 Por enzima de ramificación, se entienden las enzimas de ramificación seleccionadas del grupo constituido por las enzimas de ramificación del glicógeno, las enzimas de ramificación del almidón y mezcla cualquiera de estas enzimas.

15 Para la obtención de los nuevos polímeros de glucosa altamente ramificados conformes a la invención, la compañía solicitante recomienda tratar preferiblemente la solución de almidón, preferentemente de almidón ceroso, con 2 a 3 ml de enzima de ramificación a 30.000 – 50.000 U/ml para 100 g de almidón, a una temperatura comprendida entre 60 y 80°C, durante un tiempo de 18 a 24 horas.

La segunda etapa del procedimiento conforme a la invención consiste también en hacer actuar una enzima de sacarificación como la amiloglicosidasa o la α -amilasa, preferentemente la amiloglicosidasa, sobre la solución de almidón ceroso previamente tratada con la enzima de ramificación.

20 Para la amiloglicosidasa, por ejemplo, las condiciones de reacción (temperatura y pH) son las siguientes: de 0,15 a 0,25 ml de amiloglicosidasa, por ejemplo de tipo DEXTROZYME W de NOVOZYMES a 270 AGU/g o de tipo OPTIDEX de SOLVAY ENZYMES a 300 AGU/g para 100 g de almidón a una temperatura de 60°C, un pH de 4 a 5, durante 1 a 3 horas, preferentemente durante 2 horas.

25 Al final de este tratamiento, los polímeros de glucosa altamente ramificados solubles de la invención se obtienen en mezcla con sus productos de degradación enzimáticas, mayoritariamente constituidos de glucosa, de maltosa y de isomaltosa.

30 La tercera etapa del procedimiento consiste en efectuar un fraccionamiento con la ayuda de una técnica conocida seleccionada por ejemplo del grupo de las separaciones sobre membrana y de las cromatografías, a fin de recuperar las fracciones de alto peso molecular y de eliminar las fracciones de bajo peso molecular, como se describe en la solicitud de patente EP 1.369.432 de la compañía solicitante.

Sea cual sea el método utilizado, los perfiles obtenidos permiten la separación de la fracción polisacáridica de alto peso molecular que corresponde a los polímeros de glucosa altamente ramificados solubles conformes a la invención, con las fracciones oligosacáridicas de bajo peso molecular producidos por la hidrólisis y que tiene una masa molecular inferior a 1000 daltons, constituidas esencialmente de glucosa, de maltosa y de isomaltosa.

35 La última etapa del procedimiento conforme a la invención consiste por lo tanto en recoger las fracciones de peso molecular comprendidas entre 20.000 y menos de 30.000 daltons que corresponden a los polímeros de glucosa altamente ramificados.

40 Estas fracciones pueden ser reunidas tal cual, los polímeros pueden ser precipitados por adición de etanol, purificados y secados al vacío o también por atomización, mediante cualquier técnica conocida por el experto en la materia.

Las características fisicoquímicas particulares de los polímeros de la presente invención permiten sus aplicaciones en las industrias de la alimentación, farmacéuticas, de la cosmetología y de la dermatología, y más particularmente aún la farmacéutica, en los campos de la nutrición enteral y parenteral, del control de la glicerina, en el campo de la diálisis peritoneal como agente osmótico y como sustituto de plasma sanguíneo.

45 La presente invención tiene por lo tanto también como objeto unas composiciones que contienen los polímeros de glucosa altamente ramificados descritos anteriormente. Estas composiciones están en particular destinadas a ser utilizadas en el ser humano o en el animal en aplicaciones alimenticias y farmacéuticas.

50 Esta composición puede presentarse en forma sólida para preparación extemporánea, en forma líquida, por ejemplo en solución acuosa o en forma concentrada destinada a ser diluida con agua o con cualquier otro diluyente adecuado.

La invención tiene también por objeto la utilización de tales composiciones en la nutrición enteral y parenteral como agente regulador de la glicemia.

En lo que se refiere al campo particular de la diálisis peritoneal, la compañía solicitante ha encontrado, con la ayuda

de un ensayo de resistencia a la alfa-amilasa, que los polímeros conformes a la invención son particularmente adecuados para la preparación de soluciones para diálisis peritoneal, así como se ejemplifica a continuación, en la que estos polímeros son utilizados como agente osmótico.

5 Se señala que la compañía solicitante ha vencido así un prejuicio técnico según el cual, como se afirma en particular en la solicitud de patente internacional WO 2004/022602, los productos a base de almidón que pueden ser utilizados en diálisis peritoneal deben presentar un grado de ramificación α -1,6 preferiblemente comprendido entre el 11 y el 18% y un peso molecular comprendido entre 10.000 y 200.000.

10 La invención tiene también por objeto una solución para diálisis peritoneal, caracterizada por que comprende, como agente osmótico, al menos un polímero soluble de glucosa altamente ramificado, obtenido por tratamiento enzimático de almidón, que tiene

- un contenido en azúcares reductores inferior al 3,5%,

- un porcentaje de enlaces glucosídicos α -1,6 comprendido entre el 20 y el 30%,

- una masa molecular media en peso (Mw), determinada por difusión de la luz, comprendida entre 20.000 y menos de 30.000 daltons.

15 En tal solución para diálisis peritoneal, el polímero soluble de glucosa altamente ramificado que tiene un contenido en azúcares reductores inferior al 3,5% presenta preferentemente

- un porcentaje de enlaces glucosídicos α -1,6 comprendido entre el 20 y el 25%

- una masa molecular media en peso (Mw), determinada por difusión de la luz de un valor comprendido entre 24.000 y 27.000 daltons.

20 La solución para diálisis peritoneal según la invención puede además comprender unos electrolitos fisiológicamente aceptables, como el sodio, el potasio, el calcio, el magnesio, el cloro, con el fin de evitar la pérdida por transferencia de electrolitos de suero hacia el peritoneo.

25 La solución, cuando se obtiene por disolución en agua de los polímeros altamente ramificados según la invención, debe ser límpida e incolora. Está preferentemente libre de endotoxinas, de péptido-glucanos y de beta-glucanos, así como de contaminantes que provienen de la materia prima o de preparaciones enzimáticas utilizadas para su fabricación.

De este modo, los polímeros altamente ramificados utilizados en dicha solución habrán sufrido preferentemente una purificación a fin de quitar cualquier coloración o cualquier contaminante indeseable tal como proteínas, bacterias, toxinas bacterianas, fibras, trazas de metales, etc.

30 Esta etapa de purificación se puede realizar según las técnicas conocidas por el experto en la materia.

La solución para diálisis según la invención puede comprender también unos agentes tampones (lactato, acetato, gluconato en particular) y otros aditivos tales como aminoácidos, insulina, polioles tales como, por ejemplo, sorbitol, eritritol, manitol, maltitol, xilitol, o los hidrolizados de almidón hidrogenados.

35 La adición de polioles a la composición, y preferentemente de polioles apirógenos y libres de las impurezas descritas anteriormente (endotoxinas y otros restos de origen bacteriano en particular) permite aumentar la osmolalidad de la solución de manera más ventajosa que con la glucosa o la maltosa, debido a su poder osmótico superior y por que no son reductores.

Finalmente, es también posible complementar la solución de diálisis que contiene los polímeros solubles de glucosa altamente ramificados de la invención con glucosa, maltosa y/o polímeros de glucosa.

40 Unas soluciones para diálisis peritoneal a base de aminoácidos presentan un cierto interés en la prevención del envejecimiento acelerado del peritoneo relacionado con la glucosa y con sus derivados, incluso si su coste y el riesgo de un delicado control de la acidosis limita la prescripción exclusiva y continua.

Se puede entonces considerar componer una mezcla de diferentes moléculas en una misma solución para diálisis peritoneal: glucosa, polímeros solubles de glucosa altamente ramificados conformes a la invención y aminoácidos.

45 Se prefiere entonces proceder a la esterilización separada de estos diferentes constituyentes (utilización de bolsas compartimentadas), a fin de evitar en particular generar unos productos de degradación de la glucosa (Glucose Degradation Products o GDPs) o unos productos que resultan del enlace de la glucosa a dichos aminoácidos (o AGEs) responsables de efectos nefastos sobre la estabilidad de la membrana peritoneal.

50 La solución para diálisis según la invención es por otro lado ventajosa, con respecto a los productos de la técnica anterior, ya que el agente osmótico que contiene permite ejercer una presión osmótica duradera e induce a una

cinética lenta de aparición de glucosa, siendo al mismo tiempo estable a la retrogradación, respondiendo así a los principales criterios definidos anteriormente.

Otras características y ventajas de la invención aparecerán a la lectura de los ejemplos no limitativos descritos a continuación.

5 Ejemplo 1

Se prepara una leche de almidón a partir de un almidón de maíz ceroso fluidificado ácido con un nivel de fluidificación WF de aproximadamente 90, comercializado por la compañía solicitante bajo el nombre de marca de CLEARGUM® CB 90.

Para ello, se prepara una suspensión de almidón al 25% de materia seca bajo agitación ajustando el pH a 7,5.

10 La solubilización total del almidón se realiza en una caldera continua a 145°C durante 3 a 4 minutos. Después, la solución se enfría a 70°C y la enzima de ramificación del glicógeno purificada de *Bacillus stearothermophilus* (según un protocolo conocido por otro lado por el experto en la materia) se añade de forma continua a razón de 2,5 ml de solución de enzima a 40.000 U/ml para 100 g de sustrato seco.

15 La reacción enzimática se lleva a cabo durante 20 horas a 70°C y a pH 7, después se detiene por calentamiento a 90°C durante 1h.

El tratamiento complementario con 0,20 ml de amiloglucosidasa (DEXTROZYME W de NOVOZYMES a 270 AGU/g) para 100 g de almidón seco se efectúa en el medio de reacción anterior llevado a la temperatura de 60°C y a pH de 4,3.

La incubación se realiza durante 2 horas, y la reacción se detiene por calentamiento durante 1h a 90°C.

20 La solución se purifica entonces por tratamiento sobre carbón activo a razón del 2% com/seco de NORIT SX+, a pH 5 durante 1h y después se filtra.

La solución final se fracciona entonces por ultrafiltración sobre membrana con un umbral de corte de 9000 daltons (membrana ES209 de PCI), y el concentrado se recoge y se atomiza.

25 La tabla I siguiente presenta los resultados de las características fisicoquímicas del polímero soluble de glucosa ramificado conforme a la invención así obtenido.

Tabla I

Porcentaje de enlaces α -1,6 (%)	22,9
Mw (10^3 daltons)	25
Contenido en azúcares reductores (determinación Bertrand (%))	2,3
Glucosa (%)	0,6
Osmolalidad (mOsm/kg)	18

30 Ejemplo 2

Este ejemplo hace referencia a un ensayo realizado en condiciones semi-industriales.

En una cuba de 1,5 m³, se diluyen 175 kg de CLEARGUM® CB 90 en agua para alcanzar un contenido en materia seca del 13%. El pH se ajusta a 7.

35 La solubilización total del almidón se realiza en una caldera continua semi-industrial a aproximadamente 150°C durante algunos minutos a un caudal de 400 kg/h. La solución se enfría entonces de forma continua a 70°C y la enzima de ramificación de glicógeno purificado de *Bacillus stearothermophilus* se añade de forma continua a razón de 2,5 ml de solución de enzima a 40.000 U/ml para 100 g de sustrato seco.

La reacción enzimática se lleva a cabo durante 20 horas a 70°C y a pH 7, en una cuba agitada y después se detiene por calentamiento a 90°C durante 1h.

El tratamiento complementario con 0,18 ml de amilogucosidasa (OPTIDEX de SOLVAY ENZYMES a 300 AGU/g) para 100 g de almidón seco se efectúa en el medio de reacción anterior llevado a la temperatura de 60°C y al pH de 4,3.

La incubación se realiza durante 2 horas, y la reacción se detiene por calentamiento durante 1 h a 90°C.

- 5 La solución se purifica entonces por tratamiento con la ayuda de carbón activo a razón de 2% com/seco de NORIT SX+, a pH 5 durante 1h, después se filtra.

La solución final se fracciona entonces por ultrafiltración sobre membrana con un límite de corte de 9000 daltons (membrana ES209 de PCI).

- 10 La solución procedente del tratamiento de ultrafiltración se purifica entonces por desmineralización, después por un nuevo tratamiento por carbón activo a razón del 2% com/seco de NORIT SX+.

La solución final se filtra después y se atomiza en condiciones estándares conocidas por el experto en la materia.

La tabla I siguiente presenta los resultados de las características fisicoquímicas del polímero soluble de glucosa ramificado conforme a la invención así obtenido.

Tabla I

15

Porcentaje de enlaces α -1,6 (%)	22
Mw (10^3 daltons)	29,8
Contenido en azúcares reductores determinación Bertrand (%)	0,6
Glucosa (%)	< 0,01
Osmolalidad (mOsm/kg)	8

Ejemplo 3

- 20 Se preparan unas soluciones acuosas de polímeros altamente ramificados conformes a la invención, obtenidos según el ejemplo 1, que se pone en contacto con una amilasa de origen pancreático a fin de estimular la hidrólisis de productos dentro del peritoneo.

Se continúa el desarrollo en el tiempo de la hidrólisis amilásica midiendo los azúcares reductores formados y la glucosa que aparece en el medio de reacción.

Este ensayo permite evaluar la resistencia de los polímeros a la hidrólisis amilásica, que es un criterio esencial en la elección de un agente osmótico para solución de diálisis.

- 25 El polímero del ejemplo 1 se ensaya en comparación con la icodextrina (agente osmótico de la técnica anterior).

A título comparativo, se ensayan también otros polímeros, preparados por la compañía solicitante según la enseñanza de su patente EP 1.369.432.

Se trata de los productos "a" y "b" tales como preparados conforme al ejemplo 3 y del producto Z tal como se prepara conforme al ejemplo 2 de dicha solicitud de patente EP 1.369.432.

- 30 La icodextrina se fabrica conforme a la patente EP 667.356 citada en la descripción.

Se realiza un control maltosa para validar el modelo *in vitro* de digestión enzimática.

Las condiciones de realización para la digestión amilásica son las siguientes:

- pesar precisamente 0,6 g de producto a ensayar,
- añadir 150 ml de tampón maleato de Na pH 7 a 0,1 mol/l,
- 35 - agitar hasta la disolución del producto,
- colocar los frascos en baño maría durante 15 minutos, para que la temperatura de la solución sea de 37°C,
- realizar una extracción de 1,5 ml en el tiempo 0 minuto (extracción SI),

- añadir 0,15 g de pancreatina de cerdo (α -amilasa de origen animal),
 - incubar a 37°C en baño con termostato bajo agitación durante 300 minutos,
 - realizar unas extracciones de 1,5 ml en los tiempos: 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 minutos,
 - detener la reacción enzimática colocando las extracciones en un baño en seco a 100°C, durante 10 minutos,
- 5 - analizar la glucosa sobre las extracciones, para simular el impacto sobre la glicemia del producto estudiado,
- analizar los azúcares reductores sobre las extracciones para estudiar la velocidad de hidrólisis.

Para el análisis de la glucosa, se utiliza un método colorimétrico, realizado en un autómata HITACHI 704 (ROCHE). El reactivo utilizado es un reactivo que contiene las enzimas GOD/PAP (glucosa oxidasa, peroxidasa).

- 10 El volumen de reactivo utilizado es de 500 microlitros, el volumen de muestra es de 5 microlitros y la temperatura de la reacción es de 30°C.

El método utilizado para el análisis de los azúcares reductores es el método de SOMOGYI NELSON. En un tubo taponado, se introducen 200 microlitros de muestra, se añaden 200 microlitros de solución de trabajo (reactivos tartrato de sodio y sulfato de cobre).

Se lleva a ebullición, se añade, después del enfriamiento el reactivo arsenomolibdico, y después agua.

- 15 La solución obtenida se deposita en una microplaca, después se lee la absorbancia en lector de microplacas a una longitud de onda de 520 nanómetros.

Los resultados se reúnen en las tablas siguientes:

1. Cinética de aparición de la glucosa (en % liberado sobre seco)

Tiempo (min)	MALTOSA	Polímero según la invención	"a"	"b"	Z	ICODEXTRINA
SI	0,26	0,36	3,35	0,00	0,53	0,28
15	0,79	1,79	5,31	1,59	-	3,07
30	1,06	1,91	5,68	1,96	2,11	3,63
45	1,59	2,21	5,86	2,24	-	3,91
60	2,12	2,12	6,14	2,52	2,37	4,19
90	2,65	2,43	6,52	2,89	-	4,75
120	3,44	2,63	6,61	3,17	2,90	5,31
180	5,03	3,21	7,26	4,76	3,43	6,15
240	6,35	3,62	8,10	-	3,96	6,99
300	7,68	4,01	8,38	5,41	4,22	7,82

20

2. Cinética de aparición de los azúcares reductores (en % sobre seco)

Tiempo (min)	MALTOSA	Polímero según la invención	"a"	"b"	Z	ICODEXTRINA
SI	51,01	2,25	5,76	0,88	1,45	2,74
15	47,94	10,20	19,33	18,96	-	30,39
30	48,29	9,53	20,00	19,04	11,00	32,53
45	48,55	11,93	20,25	19,78	-	32,46

Tiempo (min)	MALTOSA	Polímero según la invención	"a"	"b"	Z	ICODEXTRINA
60	48,84	11,42	19,92	20,80	11,10	32,95
90	49,42	11,29	20,37	19,42	-	34,16
120	47,15	10,23	21,68	21,04	12,16	34,40
180	48,87	13,04	22,46	21,79	12,22	36,64
240	50,90	12,60	23,05	23,11	12,29	37,03
300	52,20	13,66	22,67	22,88	13,64	37,06

3. Síntesis de los resultados

PRODUCTOS ENSAYADOS	% de glucosa liberada a 300 min.	% de azúcares reductores formados a 300 min.	Porcentaje de enlaces α -1,6 en %	Masa molar (daltons)
MALTOSA	7,68	52,20	0	342
ICODEXTRINA	7,82	37,06	6,5 - 8	12.000 - 20.000
Polímero conforme a la invención	4,01	13,66	22,9	25.000
"a"	8,38	22,67	19,4	33000
"b"	5,41	22,88	14,3	68000
Z	4,22	13,64	24,2	45000

- 5 Según los resultados obtenidos con los compuestos "a" y "b" y Z, la compañía solicitante, en su solicitud de patente EP 1.369.432 deducía ya que cuanto más aumente el porcentaje de ramificación (el porcentaje de enlace α -1,6), más disminuirá la hidrólisis amilásica. Esta última es también dependiente del peso molecular. Así, cuanto más elevado sea el porcentaje de ramificación y más pequeño sea el peso molecular, menos atacada por la amilasa resultará la molécula.
- 10 Aunque el polímero soluble de glucosa ramificado según la invención confirma esta tendencia, se debe no obstante señalar que a pesar de que presenta un nivel de ramificación α -1,6 inferior al compuesto Z, y un peso molecular prácticamente 2 veces más débil, éste se caracteriza por un nivel de hidrólisis equivalente, incluso ligeramente inferior al de dicho compuesto Z.
- 15 El polímero soluble de glucosa ramificado de la invención constituye por lo tanto el mejor compromiso en términos de peso molecular, estructura ramificada y comportamiento en cuanto a su resistencia amilásica.
- Por otro lado, con respecto a la icodextrina, que es un compuesto de referencia como agente osmótico en diálisis peritoneal, los polímeros solubles de glucosa conformes a la invención constituyen una variante mejorada ya que presentan una resistencia a la hidrólisis por la amilasa pancreática claramente superior a la de la icodextrina.
- 20 Esto significa sobretodo que el producto de la presente invención presenta una cierta ventaja en términos de poder glicemiante, para un peso molecular muy similar a la icodextrina.
- Para confirmar esta observación, la compañía solicitante ha emprendido un estudio que tiene como objetivo comparar la capacidad de estos dos compuestos para ejercer un poder osmótico duradero en el tiempo, mediante la determinación de la distribución de las masas molares del producto después de la acción de la α -amilasa pancreática.
- 25 En efecto, se conoce bien por el experto en la materia que cuando más rápidamente hidroliza un compuesto en pequeñas moléculas, menos podrá ejercer un poder osmótico duradero en el tiempo en diálisis peritoneal.

La tabla siguiente traduce la distribución de las masas molares de la icodextrina y del polímero soluble de glucosa

ramificado conforme a la invención, masas molares medidas después de la digestión de la α -amilasa. Esta distribución se expresa en % de productos cuyo peso molecular es superior a 1000 daltons.

	% de masas molares > 1000 daltons
ICODEXTRINA	37,8
Polímero conforme a la invención	88

5 Parece por lo tanto que aproximadamente el 62% de la icodextrina se ha hidrolizado en moléculas de menos de 1000 daltons después de 300 minutos de digestión amilásica, mientras que sólo el 22% lo ha sido para el polímero soluble de glucosa conforme a la invención.

10 A peso molecular equivalente, el polímero soluble de glucosa ramificado conforme a la invención presenta por lo tanto un mejor comportamiento que la icodextrina, y constituye un producto muy interesante para una utilización en diálisis peritoneal.

REIVINDICACIONES

1. Polímeros solubles de glucosa altamente ramificados, obtenidos por tratamiento enzimático de almidón, que tiene un contenido en azúcares reductores inferior al 3,5%, preferentemente inferior al 2,5%, más preferiblemente aún inferior al 1%, caracterizados por que presentan:
- 5 - un porcentaje de enlaces glucosídicos α -1,6 comprendido entre el 20 y el 30%,
- una masa molecular media en peso (Mw), determinada por difusión de la luz, comprendida entre 20.000 y menos de 30.000 daltons.
2. Polímeros según la reivindicación 1, caracterizados por que presentan una osmolalidad, determinada según un ensayo A, de un valor inferior a 25 mOsm/kg, preferentemente comprendido entre 5 y 20 mOsm/kg, consistiendo el ensayo A en determinar la osmolalidad de una solución que contiene 100 g seco de dichos polímeros de glucosa altamente ramificados dispuestos en 1 kg de agua, con la ayuda de un osmómetro MARK 3 de FISKE®ASSOCIATES.
- 10 3. Polímeros según la reivindicación 1 o 2, caracterizados por que son isomerizados enzimáticamente de manera que sus extremos reductores sean transformados en trehalosa, o son hidrogenados.
- 15 4. Procedimiento de preparación de los polímeros solubles de glucosa altamente ramificados según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que se:
- 1) prepara una solución acuosa de almidón ceroso, que presenta un contenido en materia seca del 10 al 30% en peso,
- 20 2) trata sucesivamente dicha solución con 2 a 3 ml de una enzima de ramificación a 30.000 – 50.000 U/ml para 100 g de almidón ceroso, a una temperatura comprendida entre 60°C y 80°C durante un tiempo de 18 a 24 horas, después con una enzima de sacarificación seleccionada entre la amiloglucosidasa o la α -amilasa, preferentemente la amiloglucosidasa,
- 3) efectúa un fraccionamiento de la solución obtenida a fin de eliminar las fracciones de bajo peso molecular y recuperar las fracciones de alto peso molecular,
- 25 4) recogen los polímeros de glucosa altamente ramificados así obtenidos.
5. Procedimiento de preparación de polímeros solubles de glucosa altamente ramificados según la reivindicación 4, caracterizado por que se trata la solución acuosa de almidón:
- con de 2 a 3 ml de enzima de ramificación a 30.000 – 50.000 U/ml para 100 g de almidón, a una temperatura comprendida entre 60 y 80°C durante un tiempo de 18 a 24 horas,
- 30 - después con 0,15 a 0,25 ml de amiloglucosidasa para 100 g de almidón, a una temperatura de 60°C, a un pH de 4 a 5, durante un tiempo comprendido entre 1 y 3 horas, preferentemente durante 2 horas.
6. Composiciones destinadas a ser utilizadas en el ser humano y el animal en aplicaciones alimenticias y farmacéuticas, caracterizadas por que contienen los polímeros de glucosa altamente ramificados según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o susceptibles de ser obtenidos mediante el procedimiento según una u otra de las reivindicaciones 4 a 5.
- 35 7. Utilización de la composición según la reivindicación 6, en la nutrición enteral y parenteral y como agente regulador de la glicemia.
8. Solución para diálisis peritoneal, caracterizada por que comprende, como agente osmótico, al menos un polímero soluble altamente ramificado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 40 9. Solución para diálisis según la reivindicación 8, caracterizada por que el polímero soluble altamente ramificado que tiene un contenido en azúcares reductores inferior al 3,5% presenta:
- un porcentaje de enlaces glucosídicos α -1,6 comprendido entre el 20 y el 25%
- una masa molecular media en peso (Mw) determinada por difusión de la luz, comprendida entre 24.000 y 27.000 daltons.
- 45 10. Solución para diálisis peritoneal según la reivindicación 8 o 9, caracterizada por que comprende además un poliol seleccionado del grupo formado por el sorbitol, el manitol, el maltitol, el xilitol, el eritritol y los hidrolizados de almidón hidrogenados.
11. Solución para diálisis peritoneal según la reivindicación 10, caracterizada por que comprende además unos

agentes tampones tales como las sales de lactato, de acetato y de gluconato.

12. Solución para diálisis peritoneal según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizada por que comprende además glucosa, maltosa y/o polímeros de glucosa.

5 13. Solución para diálisis peritoneal según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizada por que comprende además unos aminoácidos y glucosa.