

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 637**

51 Int. Cl.:

A61K 31/718 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
C08B 31/10 (2006.01)
C08B 33/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2010 PCT/EP2010/068950**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2011 WO11067403**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2010 E 10790392 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2506858**

54 Título: **Mezclas de derivados de almidón**

30 Prioridad:

06.12.2009 DE 102009056832

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

06.10.2017

73 Titular/es:

**B. BRAUN MELSUNGEN AG (100.0%)
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, DE**

72 Inventor/es:

**MEIER, BERND;
JANKOWIAK-MEIER, IRIS, THERESIA;
MEIER, NELE y
MEIER, CLARA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 636 637 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

Mezclas de derivados de almidón

La invención se refiere a composiciones que comprenden un primer derivado de almidón y un segundo derivado de almidón, siendo el peso molecular promedio del primer derivado de almidón mayor que el peso molecular promedio del segundo derivado de almidón y siendo el grado de sustitución del segundo derivado de almidón mayor que el grado de sustitución del primer derivado de almidón. Además, la invención se refiere a una preparación farmacéutica, que comprende una composición de derivado de almidón de este tipo así como a un procedimiento para la producción de una composición de este tipo.

El dilema de las soluciones de reposición plasmática artificiales radica en que la modificación química de biopolímeros por un lado proporciona coloides estables y solubles en sangre, pero por otro lado deja moléculas de coloides en el cuerpo, que se acumulan en los órganos. La infusión de soluciones de hidroxialquilalmidón y de carboxialquilalmidón sirve para la reposición de la sangre o sus componentes plasmáticos. Mediante los coloides infundidos pretende mantenerse la presión coloidosmótica fisiológica, que se atribuye esencialmente a la albúmina. La reducción de la presión de vapor provocada mediante los coloides dispersados promueve la entrada de agua desde el tejido intersticial en los vasos sanguíneos. Este efecto desempeña un papel esencial en particular en el caso de pacientes con septicemia, en los que es debido a alteraciones de barrera entre el tejido intersticial y la sangre se producen desplazamientos considerables de agua desde la sangre al tejido intersticial. Efectos adicionales son el efecto positivo del agua retenida en los vasos sanguíneos sobre las propiedades de fluidez de la sangre así como el favorecimiento de corrientes laminares en los vasos. Los hidroxialquilalmidones se producen por regla general a partir de almidón de patata o de maíz de cera. Como compuestos poliméricos que han crecido de manera natural, presentan entre molécula y molécula pesos moleculares y ramificaciones muy diferentes. Tras la escisión hidrolítica para dar moléculas más uniformes y más pequeñas, que están distribuidas de una manera relativamente estrecha alrededor de un valor promedio definido del peso molecular, se introduce en el coloide una cantidad definida de grupos hidroxialquilo para mejorar la solubilidad en agua y para la protección frente a la degradación enzimática. Las preparaciones de almidón modificadas de manera similar se caracterizan mediante dos magnitudes, el grado de sustitución molar MS y el peso molecular promedio Mw. El grado de sustitución molar MS corresponde al número total de grupos hidroxietilo por el número total de las moléculas de glucosa. El peso molecular Mw corresponde al promedio en masa de todas las moléculas de la mezcla de coloides polidispersa. A este respecto, la estrecha distribución de peso molecular alrededor del peso molecular promedio se considera un criterio de calidad para las soluciones de hidroxialquilalmidón autorizadas como fármacos. La eliminación del hidroxialquilalmidón se hace en primera línea en función del grado de sustitución molar MS. La influencia del grado de sustitución molar sobre la velocidad de eliminación para el hidroxietilalmidón se basa en el impedimento estérico del ataque enzimático de enzimas con acción hidrolítica. Cuando mayor sea el número de los grupos hidroxietilo introducidos en la molécula de almidón, más lentamente se excreta el hidroxietilalmidón. La infusión del hidroxialquilalmidones presenta límites cuantitativos debido a la acumulación en el SRH (sistema reticulohistocitario) y los perjuicios resultantes de ello analizados con mucha controversia. Dado que sobre todo los coloides altamente sustituidos se fagocitan y se acumulan más intensamente, el grado de sustitución molar de las soluciones de HES más recientes está claramente reducido. La degradación hidrolítica del hidroxietilalmidón se explica en la sangre sobre todo con la actividad de la alfa-amilasa. La enzima, un tetrámero con un peso molecular de aproximadamente 60 kDa, escinde de las partes de extremo del hidroxietilalmidón restos de glucosa, maltosa o maltotriosas. La escisión de las posiciones de ramificación 1,6 y la separación hidrolítica de restos más largos son menos frecuentes en función del grado de ramificación del almidón de partida. Tras la infusión, el porcentaje de la hidroalquilglucosas sustituidas en C2 aumenta claramente con respecto a las moléculas sustituidas en C6. En infusiones de hidroxietilalmidón en sujetos sanos, Weidler y Sommermeier y Förster *et al.* hicieron las siguientes observaciones:

La amplitud de la distribución de peso molecular existente en la sangre del hidroxietilalmidón disminuye claramente con el tiempo tras la infusión. En la orina, el peso molecular promedio aumenta claramente con el tiempo. Tras la infusión de un hidroxietilalmidón (HES) (por ejemplo Mw:200 kDa; MS:0,5) el peso molecular del HES excretado con la orina aumenta (de 20 kDa a 40 kDa). En la orina de sujetos sanos no se encuentran pesos moleculares mayores de 70 kDa. La sustitución del HES excretado en la orina aumenta de manera comparable al aumento de la sustitución molar del hidroxietilalmidón que queda en el suero.

Se asume que estas moléculas se almacenan como los denominados almidones residuales por las células del SRH. Aunque ahora la semivida en suero de un HES se correlaciona suficientemente con su grado de sustitución, lo que sugiere el impedimento estérico de enzimas hidrolíticas, en particular de la amilasa sérica mediante los grupos hidroxialquilo introducidos, sigue sin estar clara la evolución de las magnitudes de peso molecular excretadas en la orina.

La reposición de líquido intravasal es una de las medidas más importantes en la profilaxis y la terapia de la hipovolemia concretamente en función de si la hipovolemia resulta de la pérdida directa de sangre o fluidos corporales (en el caso de hemorragias agudas, traumatismos, operaciones, quemaduras), de alteraciones de la distribución entre la macro y la microcirculación (tal como en el caso de septicemia) o de una vasodilatación (por ejemplo en el caso de la inducción de anestesia). Las soluciones de infusión adecuadas para estas indicaciones deben restablecer la volemia normal y mantener la perfusión de órganos vitales así como el flujo de sangre

periférica. Al mismo tiempo, las soluciones no deben cargar excesivamente la circulación y deben tener los mínimos efectos secundarios posibles. En relación con esto, todas las soluciones de reposición volumétrica disponibles hoy en día ofrecen ventajas y desventajas. Aunque las denominadas soluciones de cristaloides (soluciones de electrolitos) están en su mayoría libres de efectos secundarios directos, solo garantizan una estabilización a corto plazo o inadecuada del volumen intravasal y de la hemodinámica. En el caso de una hipovolemia marcada o de mayor duración tienen que infundirse en cantidades excesivas, dado que no se quedan exclusivamente en el compartimento intravasal, sino que se distribuyen rápidamente al espacio extravasal. Sin embargo, una evacuación rápida al espacio extravasal limita no solo el efecto de reposición de la circulación de las soluciones de cristaloides, sino que implica también el riesgo de edemas periféricos y pulmonares. Aparte del peligro para la vida que puede representar un edema pulmonar, conduce además al empeoramiento del suministro de oxígeno nutritivo, que se ve perjudicado igualmente por los edemas periféricos.

Por el contrario, las soluciones de reposición volumétrica coloidales, ya sean los coloides contenidos en las mismas de origen natural o sintético, tienen un efecto mucho más fiable. Esto debe atribuirse a que debido a su efecto coloidosmótico retienen el líquido suministrado más tiempo en la circulación que los cristaloides y protegen así frente a la evacuación al intersticio. Por otro lado, las soluciones de reposición volumétrica coloidales dan lugar a reacciones no deseadas en mayor medida que las soluciones de cristaloides. Así, el coloide natural albúmina, como todos los derivados de sangre o de plasma, conlleva el riesgo de un contagio con enfermedades víricas; adicionalmente pueden producirse interacciones con otros fármacos, por ejemplo inhibidores de la ACE; finalmente, la disponibilidad de la albúmina es limitada y su uso como agente de reposición volumétrica es desproporcionadamente caro. Objeciones adicionales al uso de albúmina como agente de reposición volumétrica se basan en la inhibición de la síntesis endógena de albúmina en el caso de su suministro exógeno y en su fácil extravasación. Por esto se entiende la salida de la circulación al espacio extravasal, donde debido al efecto coloidosmótico de la albúmina se pueden producir acumulaciones de líquidos no deseadas y de larga duración.

En el caso de los coloides sintéticos, graves reacciones anafilactoides y un perjuicio masivo de la coagulación de la sangre han conducido a que las preparaciones de dextrano hayan desaparecido casi completamente de la terapia. Aunque las soluciones de hidroxietilalmidón (HES) tienen igualmente el potencial para desencadenar reacciones anafilactoides y de influir en la coagulación de la sangre, lo hacen en menor medida que el dextrano. Las reacciones anafilactoides graves (reacciones con un grado de gravedad III y IV) se observan con muy poca frecuencia con las soluciones de HES (a diferencia de con el dextrano); y la influencia sobre la coagulación de la sangre, que es propia de las soluciones de HES de alto peso molecular, ha podido reducirse considerablemente mediante el perfeccionamiento de las soluciones de HES en los últimos años. En comparación con las soluciones de gelatina, que se usan igualmente como agente de reposición de plasma y que en su mayor parte no influyen en la coagulación de la sangre, las soluciones de HES tienen, al menos sus formas de realización de peso molecular alto y medio, la ventaja de un tiempo de permanencia en el plasma y una eficacia mayores.

El documento EP-A-0402724 da a conocer la producción y el uso de un hidroxietilalmidón con un peso molecular promedio Mw de desde 60000 hasta 600000, un grado de sustitución molar MS de desde 0,15 hasta 0,5 y un grado de sustitución DS de desde 0,15 hasta 0,5. La divulgación se refiere a la capacidad de degradación rápida (de 6 a 12 horas) y completa de los hidroxietilalmidones que deben utilizarse como expansores de plasma. A este respecto, explícitamente dentro del intervalo de peso molecular promedio preferido de desde 100000 hasta 300000 se estudió un hidroxietilalmidón con un peso molecular promedio de 234000.

El documento US-A-5.502.043 da a conocer el uso de hidroxietilalmidones con un peso molecular promedio Mw de desde 110000 hasta 150000, una sustitución molar MS de desde 0,38 hasta 0,5 y un grado de sustitución DS de desde 0,32 hasta 0,45 para mejorar la microcirculación en el caso de una alteración de la circulación sanguínea periférica. Además, el documento enseña la utilización de hidroxietilalmidones de bajo peso molecular (Mw de 110000 a 150000), que debido a su bajo peso molecular mantienen reducida la viscosidad del plasma y por consiguiente garantizan una mejora de la microcirculación en la circulación sanguínea. Sin embargo, en este documento se desaconseja la utilización de hidroxietilalmidones de mayor peso molecular, tal como de un hidroxietilalmidón con un Mw: 500000, dado que estos a pesar de la sustitución molar reducida (MS=0,28) aumentan la viscosidad del plasma y por consiguiente empeoran la microcirculación.

El documento WO 2005/082942 A2 da a conocer un procedimiento para la producción de un hidroxietilalmidón mediante la reacción de almidón suspendido en agua con óxido de etileno y la posterior hidrolización parcial del derivado de almidón obtenido con ácido hasta el intervalo de peso molecular promedio deseado del hidroxietilalmidón.

A nivel mundial se usan actualmente diferentes preparaciones de HES agentes de reposición volumétrica coloidales, que se diferencia principalmente en su peso molecular y además en el grado de eterificación con grupos hidroxietilo y en otros parámetros. Los representantes más conocidos de esta clase de sustancias son los denominados Hetastarch (HES 450/0,7) y Pentastarch (HES 200/0,5). En el caso de este último se trata del "HES convencional" más extendido. Además de estos, HES 200/0,62 y HES 70/0,5 desempeñan un papel menor. En el caso de los datos de peso molecular declarados se trata igualmente, como en los de otros parámetros, de magnitudes promedio, basándose la declaración del peso molecular en el promedio en masa (Mw), que se indica en Dalton (por ejemplo en el caso de HES 200000) o en la mayoría de los casos abreviado en Kilodalton (por ejemplo tal como HES 200). El

grado de eterificación con grupos hidroxietilo se caracteriza por la sustitución molar MS (por ejemplo como 0,5 como en HES 200/0,5; MS = razón molar promedio de grupos hidroxietilo con respecto a unidades de anhidroglucosa) o por el grado de sustitución (DS = razón de glucosas mono o multihidroxietiladas con respecto a las unidades de anhidroglucosa totales). De manera correspondiente a su peso molecular, las soluciones de HES que se usan clínicamente se dividen en preparaciones de alto peso molecular (450 kD), de peso molecular medio (200 - 250 kD) y de bajo peso molecular (70 - 130 kD).

En lo que respecta a los efectos de coagulación de las soluciones de HES, debe diferenciarse entre influencias no específicas y específicas. A la influencia no específica de la coagulación de la sangre se llega debido a la dilución de la sangre (hemodilución), que tiene lugar durante la infusión de soluciones de reposición volumétrica de HES y otras en la circulación sanguínea. Por esta hemodilución también se ven afectados factores de coagulación, cuyas concentraciones disminuyen según el grado y la duración de la dilución de la sangre de las proteínas plasmáticas debido a la infusión. Efectos correspondientemente grandes o duraderos pueden conducirse a una hipocoagulabilidad que puede demostrarse mediante un diagnóstico en el laboratorio, en casos extremos clínicamente relevante.

Además, del hidroxietilalmidón puede originarse una influencia específica de la coagulación de la sangre, de la que son responsables varios factores. Así, en determinadas condiciones o con determinadas preparaciones de HES, se encuentra una disminución de las proteínas de coagulación factor VIII (F VIII) y factor de von Willebrand (vWF), que es mayor que la disminución de las proteínas plasmáticas debido a la hemodilución en general. No se ha aclarado completamente si esta disminución mayor de lo esperado se debe a una formación reducida o a una liberación de F VIII/vWF, por ejemplo por efectos de recubrimiento debidos al HES en el endotelio vascular o por otros mecanismos.

Sin embargo, el HES no influye sólo en la concentración de dichos factores de coagulación, sino al parecer también en la función de las plaquetas. Responsable de esto lo es total o parcialmente la unión de HES a la superficie de las plaquetas, que inhibe el acceso de ligandos al receptor de fibrinógeno de las plaquetas.

Estos efectos específicos del HES sobre la coagulación de la sangre son especialmente pronunciados en el caso de emplear HES de alto peso molecular (por ejemplo de HES 450/0,7), mientras que en el caso de HES de peso molecular medio (por ejemplo HES 250/0,5) o de bajo peso molecular (por ejemplo HES 130/0,4 o HES 70/0,5) ya no desempeñan un papel tan grande (J. Treib *et al.*, Intensive Care Med. (1999), págs. 258 a 268; O. Langeron *et al.*, Anesth. Analg. (2001), págs. 855 a 862; R.G. Strauss *et al.*, Transfusion (1988), págs. 257 - 260; M. Jamnicki *et al.*, Anesthesiology (2000), págs. 1231 a 1237).

Si se compara el perfil de riesgo del HES de alto peso molecular con el de las preparaciones de peso molecular medio y de bajo peso molecular, entonces en el caso de estos últimos puede establecerse una reducción clara de los riesgos, concretamente no sólo en cuanto a la interacción con la coagulación de la sangre, sino también en cuanto a determinadas propiedades farmacocinéticas. Así, las soluciones de HES de alto peso molecular muestran una fuerte acumulación en la circulación, mientras que en el HES de peso molecular medio esta desventaja sólo está presente en una forma debilitada y en preparaciones de bajo peso molecular prácticamente ya no está presente. El hecho de que con soluciones de HES de bajo peso molecular como con HES 130/0,4 ya no se produzca una acumulación es un avance terapéutico relevante, porque las concentraciones en plasma de HES no pueden determinarse en la rutina clínica e incluso concentraciones extremas, a las que puede llegarse en el plazo de pocos días con las soluciones de alto peso molecular, siguen por tanto sin detectarse. En estos casos, la cantidad del "HES residual" que se acumula en la circulación es desconocido para el usuario, pero influye igualmente a la cinética y al comportamiento de aquel HES, que se infundió de manera aditiva a las cantidades aún presentes en la circulación desconocidas. Por tanto, según el estado de la técnica, el efecto del HES de alto peso molecular no puede calcularse; en la mayoría de los casos permanece en la circulación más tiempo de lo necesario o deseado por motivos terapéuticos y su destino metabólico no está claro.

A diferencia de esto, el HES de bajo peso molecular desaparece completamente de la circulación en el plazo de aproximadamente 20 a 24 horas tras la infusión. De este modo se evitan efectos en exceso y no se produce una acumulación, especialmente en el caso de una infusión repetida. El comportamiento farmacocinético del almidón de bajo peso molecular puede calcularse, a diferencia de en el caso del almidón de alto peso molecular, y por tanto puede controlarse fácilmente. No tiene lugar una carga demasiado intensa de la circulación de los mecanismos de eliminación.

Sin embargo, este comportamiento, por sí solo, ventajoso del HES de bajo peso molecular en comparación con las preparaciones de alto peso molecular conlleva una semivida en plasma considerablemente más corta. La semivida en plasma del HES de bajo peso molecular asciende a sólo aproximadamente la mitad de la del HES 200 o menos (J. Waitzinger *et al.*, Clin. Drug Invest. (1998) págs. 151 a 160) y se encuentra en el intervalo de la semivida de las preparaciones de gelatina, que se clasifican como con un efecto excepcionalmente corto. Sin embargo, una semivida corta de un agente de reposición volumétrica no tiene que ser básicamente desventajoso, dado que puede compensarse mediante una administración más frecuente o de dosis mayor del agente de reposición volumétrica en cuestión. Sin embargo, en el caso de una hipovolemia grave o duradera, un agente de reposición volumétrica con una semivida corta y una duración de efecto corta conlleva el peligro de una reposición insuficiente de la circulación (de manera similar a con soluciones de cristaloides) o, en el caso de una dosificación correspondientemente mayor

para compensar esta desventaja, el riesgo de una sobrecarga de líquido intersticial.

Ante este trasfondo, existe la necesidad de un agente de reposición volumétrica, que por un lado se caracterice por una tendencia reducida a la acumulación y una menor influencia menos en la coagulación de la sangre (tal como el HES de bajo peso molecular), pero por otro lado presente una semivida más prolongada que las soluciones de HES de bajo peso molecular, próximas a las soluciones de cristaloideos.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que las composiciones que comprenden al menos dos derivados de almidón diferentes solucionan los problemas mencionados en el estado de la técnica y en particular pueden conseguirse una semivida en plasma más prolongada y al mismo tiempo una reducción del almidón residual que queda.

Por tanto, el objeto de la invención es una preparación farmacéutica acuosa según la reivindicación 1. Configuraciones preferidas de la preparación se obtienen de las reivindicaciones dependientes.

La composición según la invención está optimizada preferiblemente en cuanto a la acumulación mínima en los órganos, presentando el primer y el segundo derivado de almidón un peso molecular promedio suficientemente diferente y estando compuestos de tal manera que los derivados de almidón con mayor peso molecular están menos sustituidos y los derivados de almidón con menos peso molecular están más sustituidos.

El grado de sustitución molar MS1 de los derivados de almidón con mayor peso molecular se selecciona para que sea muy bajo, con lo que es posible una escisión en magnitudes de peso molecular más pequeñas y se impide en su mayor parte una acumulación en los órganos. Los segundos derivados de almidón, que presentan pesos moleculares promedio menores, de manera preferible suficientemente próximos al límite de exclusión del riñón, se sustituyen por el contrario más de manera correspondiente y presentan correspondientemente en valor de MS2 alto.

Con respecto a las soluciones de hidroxialquilalmidón convencionales cuyas fracciones de peso molecular se hidroxietilan conjuntamente en un proceso, las composiciones según la invención están sustituidas de manera asimétrica. La sustitución molar MS disminuye enormemente con el peso molecular creciente. A este respecto, se dota a las moléculas pequeñas de mayores radios hidrodinámicos mediante la mayor sustitución que a las moléculas más grandes en la solución.

En una forma de realización preferida, la composición según la invención comprende al menos 2 derivados de almidón, preferiblemente hidroxietilalmidón y/o acetilalmidón, estando el segundo derivado de almidón con un peso molecular promedio menor en comparación con el primer derivado de almidón, claramente más sustituido y estando el primer derivado de almidón (con un peso molecular promedio mayor) claramente menos sustituido. En una configuración ventajosa, un HES o un acetilalmidón con un MW en el intervalo del umbral del riñón está tan sustituido que ante el ataque de la amilasa sérica está protegido en su mayor parte, pero teniendo en cuenta los radios hidrodinámicos aumentados mediante la sustitución todavía pueden eliminarse bien por vía renal. Por el contrario, el primer derivado de almidón (con mayor peso molecular) está mucho menos sustituido. En una configuración ventajosa adicional, la distribución de tamaño se adapta a las proporciones fisiológicas de la sangre humana. Para ello, el peso molecular promedio del segundo derivado de almidón se encuentra en el orden de magnitud de la albúmina, y el peso molecular promedio del primer derivado de almidón en el intervalo de las globulinas.

Los derivados de almidón que deben utilizarse según la invención se ven influidos por el grado de sustitución molar MS. El grado de sustitución molar MS (*molar substitution*) se define como el número promedio de grupos hidroxietilo por unidad de anhidroglucosa (Sommermeyer *et al.*, Krankenhauspharmazie (1987), págs. 271 a 278). El grado de sustitución molar puede determinarse según Ying-Che Lee *et al.* Anal. Chem. (1983) 55, 334 y K.L. Hodges *et al.*, Anal. Chem (1979) 51, 2171. A este respecto, una cantidad conocida del derivado de almidón, por ejemplo de un hidroxietilalmidón (HES), se somete con la adición de ácido adípico y ácido de yodo (HI) en xileno a una escisión de éter. El yoduro de etilo liberado se cuantifica a continuación mediante cromatografía de gases usando un patrón interno (tolueno) y patrones externos (soluciones patrón de yoduro de etilo). El grado de sustitución molar MS influye en el efecto de los derivados de almidón que deben utilizarse según la invención.

Los derivados de almidón que deben utilizarse según la invención no se encuentran debido a la producción como sustancias de peso molecular unitario con un peso molecular definido, sino como mezcla de moléculas de diferente tamaño, que también pueden estar sustituidas de diferente manera. Por tanto, la caracterización de tales mezclas requiere la ayuda de magnitudes promediadas estadísticamente. Por tanto, para caracterizar el peso molecular promedio sirve el peso molecular promedio (Mw), indicándose la definición general de este valor promedio en Sommermeyer *et al.*, Krankenhauspharmazie (1987), págs. 271 a 278.

La determinación del peso molecular puede tener lugar por medio de GPC-MALLS usando las columnas de GPC TSKgel G 6000 PW, G 5000 PW, G 3000 PW y G 2000 PW (7,5 mm x 30 cm), el detector de MALLS (DAWN-EOS; Wyatt Deutschland GmbH, Woldert) y el detector de RI (Optilab DSP; Wyatt Deutschland GmbH, Woldert) a una tasa de flujo de 1,0 ml/minuto en un tampón fosfato 50 mM a pH 7,0. La evaluación puede realizarse por medio de software ASTRA (Wyatt Deutschland GmbH, Woldert).

Se prefieren aquellos derivados de almidón que pueden obtenerse de almidones de cereales o de patata nativos o parcialmente hidrolizados. A este respecto, en particular se prefieren las variedades de cera de las plantas correspondientes, siempre que existan (por ejemplo maíz de cera o arroz de cera).

5 Se ha mostrado sorprendentemente que los derivados de almidón, que se produjeron a partir de almidones, que consisten principalmente en amilosa, son especialmente adecuados en el marco de la presente invención. Las composiciones según la invención producidas precisamente a partir de tales derivados de almidón son adecuadas para las soluciones de infusión acuosas, cuya viscosidad puede ajustarse en una medida inusualmente intensa a través de la adición de electrolitos.

10 En una forma de realización especialmente preferida de la presente invención, los derivados de almidón que deben utilizarse según la invención se basan en almidones, que presentan al menos el 50% en peso, preferiblemente al menos el 65% en peso y en particular al menos el 75% en peso de amilosa, haciendo referencia el peso al peso total del almidón.

15 Los derivados de almidón que deben utilizarse según la invención pueden describirse además mediante la proporción de la sustitución en C_2 con respecto a la sustitución en C_6 de las unidades de anhidroglucosa. Esta proporción, que en el contexto de la presente invención también se abrevia como proporción de C_2/C_6 , significa la proporción del número de las unidades de anhidroglucosa sustituidas en la posición 2 con respecto al número de las unidades de anhidroglucosa sustituidas en la posición 6 de los derivados de almidón. La proporción de C_2/C_6 de un HES puede variarse en límites amplios por ejemplo mediante la cantidad de sosa cáustica usada en la hidroxietilación. Cuando mayor sea la cantidad de NaOH utilizada, más intensamente se activan los grupos hidroxilo en la posición 6 en la anhidroglucosa del almidón para la hidroxietilación. Por tanto, la proporción de C_2/C_6 disminuye con la concentración creciente de NaOH durante la hidroxietilación. La determinación tiene lugar tal como indican Sommermeyer *et al.*, *Krankenhauspharmazie* (1987), págs. 271 a 278. Las proporciones de C_2/C_6 para el primer y/o el segundo derivado de almidón ascienden en la siguiente secuencia preferiblemente a de 3 a menos de 8, de 2 a 7, de 3 a 7, de 2,5 a menos de o igual a 7, de 2,5 a 6 o de 4 a 6. La proporción de C_2/C_6 representa en particular en el primer derivado de almidón de la composición según la invención una contribución adicional para alcanzar los objetivos en los que se basa la invención.

20 La composición según la invención presenta al menos dos derivados de almidón diferentes, que se diferencia tanto en cuanto a su peso molecular promedio como en cuanto a su grado de sustitución molar. Habitualmente, las composiciones presentan por tanto una distribución de peso molecular bimodal o multimodal. Se prefieren las composiciones en las que el primer derivado de almidón y/o el segundo derivado de almidón presentan una curva de distribución de peso molecular lo más estrecha posible.

25 En el contexto de la presente invención, el primer derivado de almidón se selecciona del grupo que consiste en hidroxialquilalmidón, carboxialquilalmidón, éster de almidón y cualquier mezcla de los mismos, presentando el derivado de almidón un peso molecular promedio Mw_1 y un grado de sustitución molar MS_1 . El peso molecular promedio Mw_1 del primer derivado de almidón es mayor que el peso molecular promedio Mw_2 del segundo derivado de almidón. Sin embargo, por otro lado el grado de sustitución molar MS_1 del primer derivado de almidón es menor que el grado de sustitución molar MS_2 del segundo derivado de almidón. De este modo se consigue un tiempo de permanencia en el plasma óptimo.

30 En la medida en que el segundo derivado de almidón se excreta principalmente por vía renal, del primer derivado de almidón pueden escindir-se moléculas eficaces osmóticamente.

En una forma de realización preferida, el primer derivado de almidón presenta un peso molecular promedio de más de 60000 Dalton, preferiblemente de 100000 a 850000 Dalton, en particular de 150000 a 650000 Dalton.

Ha resultado ser ventajoso para alcanzar el objetivo que el grado de sustitución molar MS_1 del primer derivado de almidón sea de menos de 0,35, preferiblemente de 0,05 a 0,3 y en particular de 0,1 a 0,25.

45 En una configuración de la presente invención, el primer derivado de almidón presenta un peso molecular promedio Mw_1 de 80 y 500 kDa, y una sustitución molar MS_1 de menos de 0,5. En una configuración ventajosa, Mw_1 se encuentra entre 100 y 300 kDa y MS_1 por debajo de 0,4. De manera muy especialmente ventajosa, Mw_1 está entre 130 y 230 kDa y MS_1 por debajo de 0,3.

50 En el contexto de la presente invención, el segundo derivado de almidón se selecciona del grupo que consiste en hidroxialquilalmidón, carboxialquilalmidón, éster de almidón y cualquier mezcla de los mismos, con un peso molecular promedio Mw_2 y un grado de sustitución molar MS_2 .

La composición según la invención contiene el segundo derivado de almidón con un peso molecular promedio Mw_2 de desde 30000 hasta 80000 Dalton y en particular de 40000 a 70000 Dalton.

55 Preferiblemente, el segundo derivado de almidón presenta un grado de sustitución molar MS_2 de desde 0,35 hasta 0,8, más preferiblemente de desde 0,4 hasta 0,7 y en particular de desde 0,5 hasta 0,6. En una forma de realización preferida de la invención, el segundo derivado de almidón presenta un peso molecular promedio Mw_2 , que está por

debajo del umbral del riñón, en particular Mw2 asciende a entre 5 kDa y 60 kDa y la sustitución molar MS2 se encuentra entre 0,5 y 0,9. En una configuración ventajosa, el segundo derivado de almidón tiene un peso molecular promedio Mw2 de entre 10 y 45 kDa y un grado de sustitución molar MS2 de entre 0,6 y 0,8; de manera especialmente ventajosa Mw2 es de entre 20 y 40 kDa y MS2 es de entre 0,66 y 0,72.

- 5 Para composiciones según la invención preferidas, el primer derivado de almidón y/o el segundo derivado de almidón es un hidroxialquilalmidón, en particular hidroxietilalmidón.

Más preferiblemente es aplicable para la composición que el primer derivado de almidón y/o el segundo derivado de almidón es un carboxialquilalmidón, preferiblemente carboximetilalmidón y/o carboxietilalmidón.

- 10 Las composiciones adecuadas se caracterizan preferiblemente porque el primer derivado de almidón y/o el segundo derivado de almidón es un éster de almidón, en particular un almidón esterificado con ácidos mono- o dicarboxílicos, especialmente acetilalmidón o propionilalmidón.

- 15 Las composiciones preferidas especialmente comprenden como segundo derivado de almidón un hidroxietilalmidón y como primer derivado de almidón un hidroxietilalmidón o acetilalmidón. Las composiciones según la invención muestran una razón en peso del primer derivado de almidón con respecto al segundo derivado de almidón de desde 1:9 hasta 9:1, preferiblemente de 1:5 a 8:1, de manera especialmente preferible de 1:3 a 4:1 y en particular de 1:1 a 3:1.

- 20 Preferiblemente, la diferencia Mw1-Mw2 es de al menos 20000 Dalton, preferiblemente al menos 50000 Dalton y en particular al menos 100000 Dalton, por ejemplo 150000 Dalton. Más preferiblemente, la diferencia MS2-MS1 es de al menos 0,05, más preferiblemente al menos 0,1, en particular al menos 0,15 y especialmente al menos 0,2, por ejemplo al menos 0,3.

Se prefieren mezclas en las que predomina el porcentaje en peso del primer derivado de almidón. Las composiciones según la invención muestran preferiblemente una distribución de peso molecular bimodal o también multimodal.

- 25 La preparación farmacéutica según la invención puede proporcionarse principalmente en cualquier forma de administración galénica concebible. En una forma de realización preferida de la presente invención, las preparaciones farmacéuticas según la invención pueden inyectarse por vía intravenosa o infundirse. Preferiblemente, las preparaciones farmacéuticas se encuentran por tanto como solución acuosa o como solución acuosa coloidal. Preferiblemente, las preparaciones contienen la composición según la invención en una concentración de hasta el 20, más preferiblemente desde el 0,5 hasta el 15, de manera especialmente preferible desde el 2 hasta el 12, en particular desde el 4 hasta el 10, por ejemplo el 6%.

Intervalos preferidos adicionalmente son del 2 al 20%, más preferiblemente del 4 al 15% y en particular del 6 al 10%.

- 35 Los datos de cantidades son, si no se indica lo contrario, en %, que en el contexto de la presente invención puede equipararse a g/100 ml de solución. Las preparaciones farmacéuticas según la invención en forma de soluciones coloidales ponen a disposición una infusión adecuada para su incorporación al cuerpo humano o animal, que provoca un aumento controlable ventajoso de la presión osmótica (PI) en la sangre en circulación y deja a este respecto un porcentaje mínimo de coloides de alto peso molecular altamente sustituidos en el cuerpo.

- 40 En una forma de realización adicional, las preparaciones farmacéuticas según la invención contienen adicionalmente cloruro de sodio, preferiblemente del 0,6 al 2%, de manera especialmente preferible el 0,9%. Una solución al 0,9 por ciento de cloruro de sodio en agua se denomina también solución salina fisiológica. Presenta la misma presión osmótica que el suero sanguíneo y por tanto es adecuada como solución isotónica para la inyección intravenosa o infusión. Para la isotonización pueden usarse también todas las demás sustancias con efecto osmótico, siempre que sean fisiológicamente inocuas y muy compatibles, tales como por ejemplo glucosa, sustitutos de la glucosa (fructosa, sorbitol, xilitol) o glicerina. Además, las preparaciones pueden presentar uno o varios componentes seleccionados del grupo que consiste en cloruro de calcio, acetato de calcio, ácidos monoalcanoicos o policarboxílicos C2 a C10, (por ejemplo ácido propiónico, ácido butanoico, ácidos dicarboxílicos, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido glutárico, ácido adípico), aminoácidos, (por ejemplo glicina, alanina, prolina, leucina, isoleucina, histidina), ácido acetoacético, β-hidroxibutirato, ácido 3-oxobutanoico, acetoacetato y urea.

- 50 En una forma de realización preferida adicional, las preparaciones farmacéuticas pueden contener adicionalmente electrolitos adaptados al plasma adicionales. El experto en la técnica conoce la producción de tales preparaciones isotónicas. Un ejemplo de una solución isotónica con electrolitos adaptados al plasma es la denominada solución de Tyrode. Contiene 0,8 g de NaCl, 0,02 g de KCl, 0,02 g de CaCl₂, 0,01 g de MgCl₂, 0,005 g de NaH₂PO₄, 0,1 g de NaHCO₃ y 0,1 g de glucosa en 100 ml de agua destilada. Un ejemplo adicional es la denominada solución de Ringer, que presenta el 0,8% de cloruro de sodio, el 0,02% de cloruro de potasio, el 0,02% de cloruro de calcio y el 0,1% de hidrogenocarbonato de sodio. A este respecto, naturalmente también pueden cambiarse los aniones de los electrolitos por aniones metabolizables, así por ejemplo en la solución de Ringer el hidrogenocarbonato de sodio puede cambiarse por el 0,3 o el 0,6% de lactato de sodio. El experto en la técnica conoce una composición o

disolución de electrolitos correspondiente como "lactato de Ringer". Aniones metabolizables adicionales, que pueden usarse solos o en combinación, son acetato (por ejemplo "acetato de Ringer") o malato.

5 En una forma de realización adicional de la invención, las preparaciones farmacéuticas también pueden encontrarse como soluciones hipertónicas. Soluciones hipertónicas son aquellas con una presión osmótica mayor que la de la sangre humana. La aplicación de preparaciones farmacéuticas hipertónicas puede ser ventajosa en determinados cuadros clínicos. La alta presión osmótica necesaria de las soluciones hipertónicas se ajusta mediante la adición de cantidades correspondientes de sustancias con efecto osmótico, por ejemplo mediante cloruro de sodio, que puede usarse con este fin en concentraciones de hasta el 7,5% y más.

10 Precisamente en relación con los electrolitos, las preparaciones farmacéuticas según la invención en forma de formulaciones acuosas, por ejemplo soluciones para infusión, presentan ventajas considerables con respecto a las preparaciones a base de HES del estado de la técnica. Se ha mostrado concretamente de manera sorprendente que las preparaciones según la invención pueden controlarse de manera esencialmente más eficaz en su comportamiento de viscosidad mediante la adición de electrolitos. Esto puede aprovecharse por ejemplo también con fines de diagnóstico, después de haberse infundido la preparación.

15 Para evitar y reducir el peligro de infecciones, las preparaciones farmacéuticas según la invención preferiblemente se filtran de manera estéril o se esterilizan por calor. Para el propósito de una filtración estéril de preparaciones farmacéuticas acuosas o acuosas coloidales son adecuados en particular los cartuchos de filtro de poro fino, tal como se pone a disposición por ejemplo con el nombre comercial SARTPORE por la empresa Sartorius. Por ejemplo, son adecuados aquellos cartuchos de filtro con un diámetro de poro de 0,2 μm . Las preparaciones farmacéuticas según la invención pueden además esterilizarse por calor, sin que se produzca un perjuicio de los derivados de almidón de la composición. Preferiblemente, la esterilización por calor se realiza a una temperatura por encima de los 100°C, de manera especialmente preferible de entre 105 y 150°C, en particular de entre 110 y 130°C, por ejemplo de 121°C a lo largo de un periodo de tiempo de hasta 30 minutos, preferiblemente de hasta 25 minutos, en particular de entre 18 y 22 minutos.

25 En una forma de realización preferida, la preparación farmacéutica es un agente de reposición volumétrica. Los agentes de reposición volumétrica se utilizan en la reposición de líquido intravascular en organismos animales y humanos. Los agentes de reposición volumétrica se utilizan en particular en la profilaxis y la terapia de la hipovolemia. A este respecto, resulta irrelevante si la hipovolemia resulta de la pérdida directa de sangre o de fluidos corporales, tal como por ejemplo en el caso de hemorragias agudas, traumatismos, intervenciones, quemaduras, etc. o de alteraciones de la distribución entre macro- y microcirculación, tal como por ejemplo en el caso de la septicemia o de una vasodilatación, tal como por ejemplo en el caso de la inducción de la anestesia. A este respecto, los agentes de reposición volumétrica se subdividen además en los denominados agentes de reposición de plasma y los denominados expansores de plasma. En el caso de los agentes de reposición de plasma, el volumen aplicado intravascular del agente corresponde también al volumen, que se suministra a los vasos. Por el contrario, en el caso de los expansores de plasma, el volumen de líquido aplicado de manera intravascular del expansor es menor que el volumen suministrado realmente a los vasos. Este fenómeno se basa en que mediante la utilización de expansores de plasma se altera el equilibrio oncótico entre el espacio intravascular y extravascular y entra un volumen de líquido adicional en el sistema vascular que debe tratarse desde el espacio extravascular.

40 Los expansores de plasma se diferencian de los agentes de reposición de plasma porque la concentración de la composición según la invención contenida está aumentada y/o la concentración de los respectivos electrolitos provoca un desequilibrio oncótico y/u osmótico.

La preparación farmacéutica según la invención puede contener además un principio activo farmacéutico o combinaciones de principios activos y servir así como medio para la administración de los principios activos disueltos en la misma, en particular mediante inyección e infusión.

45 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de una preparación farmacéutica según la invención para la producción de un agente de reposición volumétrica o de un agente de reposición de plasma o de un expansor de plasma.

50 Las preparaciones farmacéuticas según la invención pueden usarse de manera especialmente preferible como agentes de reposición volumétrica o agentes de reposición de plasma o expansores de plasma. Preferiblemente, las preparaciones farmacéuticas sirven para mantener la normovolemia. El mantenimiento de la normovolemia es de una importancia especial para la estabilidad hemodinámica, que tiene una influencia decisiva sobre el organismo humano o animal, por ejemplo con respecto a la tensión arterial, la tasa de diuresis o la frecuencia cardiaca. Las preparaciones farmacéuticas según la invención han resultado ser especialmente ventajosas para compensar el mantenimiento de la normovolemia lo más rápidamente posible tras una pérdida de líquido intravascular, dado que en comparación con los agentes de reposición de plasma conocidos en el estado de la técnica, especialmente las soluciones de HES de bajo peso molecular, tal como por ejemplo HES 130/0,4, presentan una semivida en plasma prolongada, en particular en la fase decisiva directamente tras la infusión. La viscosidad en plasma puede controlarse y regularse muy bien con ayuda de la preparación farmacéutica según la invención y sorprendentemente no aumenta, encargándose a este respecto igualmente de una mejora de la microcirculación así como de un

suministro de oxígeno nutritivo mejorado del tejido.

5 Un objeto adicional es el uso de la preparación farmacéutica según la invención para el mantenimiento de la normovolemia y/o para mejorar la macro- y microcirculación y/o para mejorar el suministro de oxígeno nutritivo y/o para estabilizar la hemodinámica y/o para mejorar la eficacia volumétrica y/o para reducir la viscosidad del plasma y/o para aumentar la tolerancia a la anemia y/o para la hemodilución, en particular para la hemodilución terapéutica en el caso de alteraciones de la circulación sanguínea y enfermedades obstructivas arteriales, especialmente arteriales periféricas.

10 Las preparaciones farmacéuticas según la invención o la composición según la invención se usan preferiblemente para la producción de medicamentos, en particular para medicamentos para el mantenimiento de la normovolemia y/o para mejorar la macro- y microcirculación y/o para mejorar el suministro de oxígeno nutritivo y/o para estabilizar la hemodinámica y/o para mejorar la eficacia volumétrica y/o para reducir la viscosidad del plasma y/o para aumentar la tolerancia a la anemia y/o para la hemodilución, en particular para la hemodilución terapéutica en el caso de alteraciones de la circulación sanguínea y enfermedades obstructivas arteriales, especialmente arteriales periféricas.

15 Además, las preparaciones farmacéuticas según la invención o las preparaciones según la invención se utilizan ventajosamente en procedimientos para tratar el mantenimiento de la normovolemia y/o mejorar la macro- y microcirculación y/o mejorar el suministro de oxígeno nutritivo y/o estabilizar la hemodinámica y/o mejorar la eficacia volumétrica y/o reducir la viscosidad del plasma y/o aumentar la tolerancia a la anemia y/o la hemodilución, en particular la hemodilución terapéutica en el caso de alteraciones de la circulación sanguínea y enfermedades obstructivas arteriales, especialmente arteriales periféricas.

20 La influencia de las composiciones según la invención o de las preparaciones farmacéuticas sobre el equilibrio del magnesio las convierte a estas también en adecuadas para fármacos y agentes de diagnóstico.

25 Un objeto adicional de la invención es la preparación farmacéutica según la invención para su uso en la profilaxis o la terapia de enfermedades, seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades con una presión coloidosmótica reducida, anemia hemorrágica, choque, SRIS/septicemia, trombósis, apoplejía y eclampsia.

30 Un objeto adicional es el uso de la preparación según la invención para el tratamiento de la deshidratación, deficiencia de líquidos y de electrolitos, deficiencia proteica. Por lo demás, la composición puede usarse como reposición de componentes sanguíneos, solución portadora para fármacos, agente para mejorar la calidad termodinámica del plasma sanguíneo o suero sanguíneo, agente para modificar el aumento del índice de refracción de la sangre, solución nutritiva, agente reológico, agente para mejorar la circulación en los órganos, profilaxis de la trombosis, adyuvante para la trombósis, agente venotónico, agente para mejorar la eficacia de antiarrítmicos y agente para la aplicación de magnesio.

Un objeto adicional es un procedimiento para la producción de una composición según la invención, tal como se define en la reivindicación 14.

35 Se ha mostrado sorprendentemente que pueden producirse derivados de almidón con bajo peso molecular a partir de derivados de almidón de alto peso molecular mediante degradación por ultrasonidos. Por tanto, es preferible que el segundo derivado de almidón pueda obtenerse mediante degradación por ultrasonidos.

40 En una configuración preferida, las composiciones según la invención pueden obtenerse mediante la adición retardada de moléculas de almidón con un peso molecular creciente durante el proceso de la incorporación química del sustituyente (hidroxietilación, carboximetilación, acetilación). Por estas se entienden coloides con mayor peso molecular con sustituciones de bajo peso molar de manera correspondiente.

Ejemplo 1:

45 Con el procedimiento descrito por De Belder y Granath (Carbohydrate Research, 30 (1973) 375-378) se produce hidroxietilalmidón marcado con fluorescencia (FITC-HES) con un peso molecular promedio M_w de 40 kDa y un grado de sustitución molar MS de 0,5.

A.: Se mezclan 4 ml de una solución acuosa de FITC-HES 40.000/0,5 al 6% con 6 ml de una solución acuosa de NaCl (al 0,9%). La solución se infunde a 3 ratas WISTAR a través de un catéter venoso central.

B.: Se infunden 4 ml del FITC-HES 40.000/0,5 al 6% y 6 ml de una solución acuosa de acetilalmidón (al 10%) (200.000 Dalton; MS 0,3) igualmente a 3 ratas WISTAR a través de un catéter venoso central.

50 En ambos grupos se recoge la orina de la primera hora y se estudia con un detector de fluorescencia. Se muestra que 60 minutos tras la infusión la fluorescencia medida en la orina (585 nm) en los animales, que habían recibido los 4 ml de FITC-HES 40.000/0,5 al 6% + 6 ml de acetilalmidón 200.000 MS 0,3 se encontraba el 15-20% por debajo de la excreción fluorescente de los animales que habían recibido los 4 ml de FITC-HES 40.000/0,5 al 6% + 6 ml de NaCl al 0,9%. Tras ambas infusiones se midieron absorciones de fluorescencia comparables en células sanguíneas

en circulación por medio de citometría de flujo.

Ejemplo 2:

Una mezcla de hidroxietilalmidón (1), que contiene el 33,3 por ciento en peso de un hidroxietilalmidón (Mw: 40 kDa; MS = 0,55), se mezcla con el 66,6 por ciento en peso de un hidroxietilalmidón (Mw: 130 kDa; MS = 0,4).

5 A: Se producen dispersiones con concentraciones diferentes de esta mezcla de hidroxietilalmidón (1) en una solución salina (solución de NaCl al 0,9%, que contiene 154 mmol/l de Na⁺ y 154 mmol/l de Cl⁻) con las siguientes concentraciones: el 2% (2 g/100 ml), el 4% (4 g/100 ml), el 6% (6 g/100 ml), el 8% (8 g/100 ml) y el 10% (10 g/100 ml).

10 B: Se producen dispersiones con concentraciones diferentes de esta mezcla de hidroxietilalmidón (1) en una solución salina, que contiene adicionalmente acetato de magnesio (6 mmol/l de acetato de magnesio tetrahidratado; solución de NaCl, que contiene 136 mmol/l de Na⁺ y 136 mmol/l de Cl⁻), con las siguientes concentraciones: el 2% (2 g/100 ml), el 4% (4 g/100 ml), el 6% (6 g/100 ml), el 8% (8 g/100 ml) y el 10% (10 g/100 ml).

La solución al 6% presenta una presión osmótica medida con una membrana de 10 kDa de 53-58 mmHg.

15 Las viscosidades de las dispersiones coloidales producidas en A y B se miden a velocidades de cizallamiento diferentes con un reómetro HAAKE MARS a 310°K y una anchura de intersticio de 0,052 mm.

2.1 Estudio de las preparaciones con una concentración del 2% a velocidades de cizallamiento diferentes.

A una velocidad de cizallamiento menor 56,4/s se midieron en la solución A al 2% una viscosidad de 1,11 mPas y en solución B al 2% correspondiente una viscosidad de 1,44 mPas.

20 A velocidades de cizallamiento mayores 117/s, la solución A muestra una viscosidad de 1,07 mPas y la solución B una viscosidad de 1,15 mPas.

A una velocidad de cizallamiento de 500/s ambas soluciones muestran las mismas viscosidades, concretamente para A: 1,01 mPas y para B: 1,01 mPas.

2.2 Estudio de las preparaciones con una concentración del 4% a velocidades de cizallamiento diferentes.

25 También en las dispersiones al 4% aparecieron a velocidades de cizallamiento menores diferencias mayores entre la dispersión A y la dispersión B: se midieron en la dispersión A a una velocidad de cizallamiento de 56,4/s una viscosidad de 1,47 mPas y en B una viscosidad de 1,75 mPas.

A 500/s, A mostró una viscosidad de 1,34 mPas y B una viscosidad de 1,36 mPas.

2.3 Estudio de las preparaciones con una concentración del 8% a velocidades de cizallamiento diferentes.

A una concentración del 8% se midieron los siguientes valores de viscosidad:

30 Velocidad de cizallamiento: 56,4/s. La dispersión A muestra una viscosidad de 2,35 mPas y la dispersión B de 2,60 mPas.

Velocidad de cizallamiento: 117/s. La dispersión A muestra una viscosidad de 2,38 mPas y la dispersión B de 2,42 mPas.

35 Velocidad de cizallamiento: 500/s. La dispersión A muestra una viscosidad de 2,41 mPas y la dispersión B de 2,43 mPas.

2.4 Estudio de las preparaciones con una concentración del 10% a velocidades de cizallamiento diferentes.

A una concentración del 10% se midieron los siguientes valores de viscosidad:

Velocidad de cizallamiento: 56,4/s. La dispersión A muestra una viscosidad de 2,78 mPas y la dispersión B de 2,97 mPas.

40 Velocidad de cizallamiento: 117/s. La dispersión A muestra una viscosidad de 2,79 mPas y la dispersión B de 2,94 mPas.

Velocidad de cizallamiento: 500/s. La dispersión A muestra una viscosidad de 2,81 mPas y la dispersión B de 2,97 mPas.

45 A concentraciones del 10%, las viscosidades de la dispersión B permanecieron de manera continua y clara por encima de los valores de las dispersiones A.

Los resultados demuestran la influencia sorprendentemente alta de los electrolitos sobre el comportamiento de viscosidad. En particular en el caso de utilizar electrolitos que contienen magnesio puede controlarse bien la viscosidad de las soluciones de infusión coloidales.

REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica acuosa que comprende
 - i) una composición que comprende
 - 5 a) un primer derivado de almidón seleccionado del grupo que consiste en hidroxialquilalmidón, carboxialquilalmidón, éster de almidón y cualquier mezcla de los mismos, presentando el derivado de almidón un peso molecular promedio Mw_1 y un grado de sustitución molar MS_1 y
 - 10 b) un segundo derivado de almidón seleccionado del grupo que consiste en hidroxialquilalmidón, carboxialquilalmidón, éster de almidón y cualquier mezcla de los mismos, con un peso molecular promedio Mw_2 y un grado de sustitución molar MS_2 , siendo Mw_1 mayor que Mw_2 ($Mw_1 > Mw_2$) y siendo MS_2 mayor que MS_1 ($MS_2 > MS_1$), siendo la razón en peso del primer derivado de almidón con respecto al segundo derivado de almidón de 1:9 a 9:1 y presentando el segundo derivado de almidón un peso molecular promedio Mw_2 de desde 30000 hasta 80000 Dalton, preferiblemente de 40000 a 70000 Dalton; y
 - ii) uno o varios electrolitos.
- 15 2. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el segundo derivado de almidón presenta un grado de sustitución molar MS_2 de desde 0,35 hasta 0,8, preferiblemente desde 0,4 hasta 0,7 y en particular desde 0,5 hasta 0,6.
- 20 3. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el primer derivado de almidón presenta un peso molecular promedio de más de 60000 Dalton, preferiblemente de 100000 a 850000 Dalton, en particular de 150000 a 650000 Dalton, y/o porque el grado de sustitución molar MS_1 del primer derivado de almidón asciende a menos de 0,35, preferiblemente de 0,05 a 0,3 y en particular de 0,1 a 0,25.
- 25 4. Preparación farmacéutica según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el primer derivado de almidón y/o el segundo derivado de almidón es un hidroxialquilalmidón, en particular hidroxietilalmidón, o porque el primer derivado de almidón y/o el segundo derivado de almidón es un carboxialquilalmidón, preferiblemente carboximetilalmidón y/o carboxietilalmidón, o porque el primer derivado de almidón y/o el segundo derivado de almidón es un éster de almidón, en particular un almidón esterificado con ácidos mono- o dicarboxílicos, especialmente acetilalmidón o propionilalmidón.
- 30 5. Preparación farmacéutica según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el almidón derivatizado se basa en al menos el 50% en peso, preferiblemente al menos el 65% en peso y en particular al menos el 75% en peso en amilosa.
6. Preparación farmacéutica según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la razón en peso del primer derivado de almidón con respecto al segundo derivado de almidón es de 1:5 a 8:1, de manera especialmente preferible de 1:3 a 4:1 y en particular de 1:1 a 3:1.
- 35 7. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la preparación es acuosa y la composición se encuentra en una cantidad de desde el 2 hasta el 20%, preferiblemente del 4 al 15% en peso y en particular del 6 al 10% en peso.
- 40 8. Preparación farmacéutica según al menos una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque contiene adicionalmente uno o varios electrolitos, seleccionados del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, acetato de magnesio y cloruro de magnesio o en particular electrolitos que contienen magnesio, y/o porque la preparación contiene uno o varios componentes seleccionados del grupo que consiste en cloruro de calcio, acetato de calcio, ácidos monoalcanoicos o policarboxílicos C2 a C10, (por ejemplo ácido propiónico, ácido butanoico, ácidos dicarboxílicos, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido glutárico, ácido adípico), aminoácidos, (por ejemplo glicina, alanina, prolina, leucina, isoleucina, histidina), ácido acetoacético, β -hidroxibutirato, ácido 3-oxobutanoico, acetoacetato y urea.
- 45 9. Preparación farmacéutica según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la preparación es isotónica.
10. Preparación farmacéutica según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque es un agente de reposición volumétrica.
- 50 11. Preparación farmacéutica según al menos una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque contiene un principio activo farmacéutico o una combinación de principios activos.
12. Preparación farmacéutica según al menos una de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como agente de reposición de plasma o expansor de plasma o para su uso en la profilaxis o la terapia de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en anemia hemorrágica, choque, SRIS/septicemia, trombólisis,

apoplejía, deshidratación, deficiencia de líquidos y de electrolitos, deficiencia proteica y eclampsia.

13. Preparación farmacéutica según al menos una de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como reposición de componentes sanguíneos, solución portadora para fármacos, agentes para mejorar la calidad termodinámica del plasma sanguíneo o suero sanguíneo, solución nutritiva, agentes reológicos, agentes para mejorar la circulación en los órganos, profilaxis de la trombosis, adyuvantes para la trombólisis, agente venotónico, agentes para mejorar la eficacia de antiarrítmicos y agentes para la aplicación de magnesio.
- 5
14. Procedimiento para la producción de una composición según al menos una de las reivindicaciones 1-13, que comprende las siguientes etapas:
- 10
- a) proporcionar un primer derivado de almidón, seleccionado del grupo que consiste en hidroxialquilalmidón, carboxialquilalmidón, éster de almidón y cualquier mezcla de los mismos, presentando el derivado de almidón un peso molecular promedio Mw_1 y un grado de sustitución molar MS_1 ,
- 15
- b) proporcionar un segundo derivado de almidón, seleccionado del grupo que consiste en hidroxialquilalmidón, carboxialquilalmidón, éster de almidón y cualquier mezcla de los mismos con un peso molecular promedio Mw_2 y un grado de sustitución molar MS_2 , siendo Mw_1 mayor que Mw_2 ($Mw_1 > Mw_2$) y siendo MS_2 mayor que MS_1 ($MS_2 > MS_1$), siendo la razón en peso del primer derivado de almidón con respecto al segundo derivado de almidón de 1:9 a 9:1 y presentando el segundo derivado de almidón un peso molecular promedio Mw_2 de desde 30000 hasta 80000 Dalton,
- 20
- c) mezclar el primer derivado de almidón con el segundo derivado de almidón, y
- d) añadir uno o varios electrolitos.