



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0043419

(51)^{2020.01} A61K 8/73; C08B 37/00; A61Q 19/00; (13) B
A61K 31/737; A61P 17/16

(21) 1-2020-03840

(22) 18/12/2018

(86) PCT/JP2018/046537 18/12/2018

(87) WO2019/124363 27/06/2019

(30) 2017-244051 20/12/2017 JP

(45) 25/02/2025 443

(43) 25/09/2020 390A

(73) OJI HOLDINGS CORPORATION (JP)

7-5, Ginza 4-chome, Chuo-ku, Tokyo 1040061, Japan

(72) ISHIKAWA Suguru (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) PENTOSAN POLYSULFAT VÀ THUỐC CHỨA PENTOSAN POLYSULFAT

(21) 1-2020-03840

(57) Sáng chế đề cập đến pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic từ 7,0% khối lượng đến 15,0% khối lượng và hàm lượng nhóm axetyl từ 0% khối lượng đến 2,0% khối lượng; muối được dụng của nó; hoặc solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó. Pentosan polysulfat, muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó là hữu ích làm thành phần hoạt tính của thuốc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh do sự gia tăng bất thường chức năng của FGF-2 gây ra, và làm dung dịch đệm pH.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

[0001]

Sáng chế đề cập đến pentosan polysulfat, và thuốc chứa pentosan polysulfat.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

[0002]

Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản (FGF-2 hoặc b-FGF) được biết là có liên quan đến bệnh có liên quan đến quá trình tạo mạch bất thường, như khối u và bệnh viêm khớp (Tài liệu sáng chế (PTL) 1). FGF-2 là yếu tố tăng trưởng liên kết heparin mà liên kết với thụ thể FGF-2 của tế bào bằng cách liên kết với heparan sulfat.

[0003]

Pentosan polysulfat được biết đến là một trong những chất làm bất hoạt FGF-2. Pentosan polysulfat được báo cáo để ức chế sự tạo mạch etc. (Tài liệu phi sáng chế (NPL) 1 đến tài liệu phi sáng chế (NPL) 3). Pentosan polysulfat được coi là liên kết với FGF-2, và do đó ức chế FGF-2 liên kết với heparan sulfat.

Pentosan polysulfat cũng được báo cáo là thực sự ức chế sự tăng trưởng khối u (Tài liệu sáng chế (PTL) 2 và Tài liệu phi sáng chế (NPL) 4).

[0004]

Pentosan polysulfat được sản xuất bằng quá trình sulfat hóa hóa học xylan thu được từ gỗ cứng (ví dụ, gỗ sồi). Pentosan polysulfat bao gồm polysacarit mạch thẳng được sulfat hóa trong đó β -D-xylopyranoza được liên kết thẳng; và có 4-O-methylglucaxit uronic, nghĩa là, axit uronic, cứ khoảng 10 đơn vị xylopyranoza (Tài liệu sáng chế (PTL) 3 và tài liệu sáng chế (PTL) 4). Tài liệu sáng chế (PTL) 5 bộc lộ rằng pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic từ 4,3 đến 6% thu được bằng phương pháp phân tách pentosan polysulfat có sẵn trên thị trường (SP-54) để thu được pentosan polysulfat có trọng lượng phân tử thấp.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

[0005]

Tài liệu sáng chế 1: WO2013/186857

Tài liệu sáng chế 2: JPH3-20225A

Tài liệu sáng chế 3: WO2010/000013

Tài liệu sáng chế 4: JP2009-532467A

Tài liệu sáng chế 5: JPS61-197601A

Tài liệu phi sáng chế

[0006]

Tài liệu phi sáng chế 1: Gonzalez et al., Biol. Pharm. Bull., 2001; 24; 2; 151-154

Tài liệu phi sáng chế 2: S. Swain et al., Annals of the New York Academy of Sciences, 1993; 698; 63-67

Tài liệu phi sáng chế 3: G. Zugmaier et al., Annals of the New York Academy of Sciences, 1999; 886; 243-248

Tài liệu phi sáng chế 4: G. Zugmaier et al., Journal of the National BỆNH ung thư Institute, 1992; 84; 22; 1716-1724

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

[0007]

Mục đích của sáng chế là đề xuất pentosan polysulfat mới có hoạt tính thích hợp cho ứng dụng được, hoặc ứng dụng làm dung dịch đệm pH.

Cách thức giải quyết vấn đề

[0008]

Là kết quả của nghiên cứu chuyên sâu để giải quyết vấn đề trên, các tác giả sáng chế phát hiện ra pentosan polysulfat mới có hoạt tính ức chế cao để ức chế liên kết giữa FGF-2 và heparan sulfat, so với pentosan polysulfat thông thường. Các tác giả sáng chế còn phát hiện ra rằng pentosan polysulfat này cũng có thể hoạt động như dung dịch đệm pH. Sáng chế hoàn thành dựa trên các phát hiện đó.

Cụ thể là, sáng chế đề xuất mục [1] đến [13] dưới đây.

[0009]

[1] Pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic từ 7,0% khối lượng đến 15,0% khối lượng, và hàm lượng nhóm axetyl từ 0% khối lượng đến 2,0% khối lượng; muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó.

[2] Pentosan polysulfat theo mục [1], trong đó pentosan polysulfat này có hàm

lượng axit uronic từ 7,5% khối lượng đến 13,0% khối lượng;

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó.

[3] Pentosan polysulfat theo mục [1] hoặc [2], trong đó pentosan polysulfat này có trọng lượng phân tử trung bình khối là 5000 hoặc nhỏ hơn;

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó.

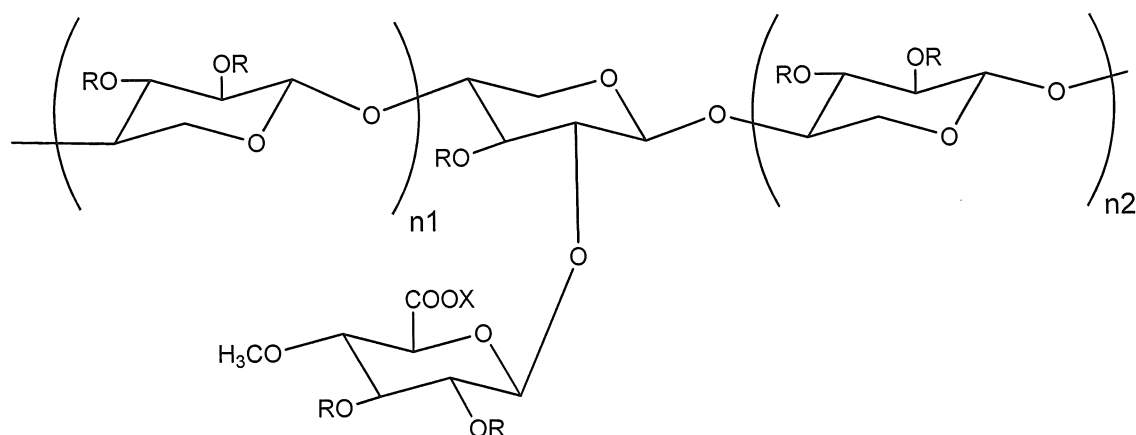
[4] Pentosan polysulfat theo mục [3], trong đó pentosan polysulfat này có hàm lượng nhóm axetyl là 0 đến 0,3% khối lượng;

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó.

[5] Pentosan polysulfat theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4], trong đó pentosan polysulfat này có cấu tạo được thể hiện bởi công thức II:

[0010]



Công thức II

[0011]

trong đó mỗi R độc lập là nguyên tử hydro, $-\text{COCH}_3$, hoặc $-\text{SO}_3\text{X}^1$, và ít nhất một R trong phân tử là $-\text{SO}_3\text{X}^1$, trong đó X^1 là nguyên tử hydro hoặc kim loại có hóa trị một hoặc hóa trị hai;

X là nguyên tử hydro hoặc kim loại có hóa trị một hoặc hóa trị hai; và mỗi n_1 và n_2 độc lập là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 0 và nhỏ hơn hoặc bằng 30, và ít nhất một trong số n_1 và n_2 là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 1;

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó.

[6] Pentosan polysulfat theo mục [5], trong đó mỗi R độc lập là nguyên tử

hydro hoặc $-SO_3X$;

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó.

[7] Pentosan polysulfat theo mục [5] hoặc [6], trong đó X là natri;

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó.

[8] Thuốc chứa

pentosan polysulfat theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7];

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

[9] Thuốc theo mục [8], mà được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh do sự gia tăng bất thường chức năng của FGF-2 gây ra.

[10] Thuốc theo mục [9], trong đó bệnh do sự gia tăng bất thường chức năng của FGF-2 gây ra là bệnh ung thư, bệnh tự miễn, bệnh dị ứng, bệnh viêm, loạn sản tim, loạn sản mạch máu, hoặc loạn sản xương.

[11] Thuốc theo điểm 9, mà được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm bàng quang hoặc bệnh viêm khớp.

[12] Thuốc theo mục bất kỳ trong số các mục từ [8] đến [11], mà là chế phẩm tiêm.

[13] Dung dịch đệm pH chứa:

pentosan polysulfat theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7];

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat hoặc của muối được dụng của nó.

[0012]

Từ quan điểm trên, sáng chế mô tả:

phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh do sự gia tăng bất thường chức năng của FGF-2 gây ra, phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu của pentosan polysulfat theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7], muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó cho người hoặc động vật;

việc sử dụng pentosan polysulfat theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến

[7], muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của pentosan polysulfat, hoặc của muối được dụng của pentosan polysulfat, để sản xuất thuốc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh do sự gia tăng bất thường chức năng của FGF-2 gây ra;

việc sử dụng pentosan polysulfat theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7], muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của pentosan polysulfat, hoặc của muối được dụng của pentosan polysulfat, ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh do sự gia tăng bất thường chức năng của FGF-2 gây ra; và

pentosan polysulfat theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7], muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó, để dùng làm thuốc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh do sự gia tăng bất thường chức năng của FGF-2 gây ra.

Hiệu quả đạt được bởi sáng chế

[0013]

Sáng chế đề cập đến pentosan polysulfat có hoạt tính ức chế cao để ức chế liên kết giữa FGF-2 và heparan sulfat. Pentosan polysulfat theo sáng chế hữu ích làm thuốc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh do sự gia tăng bất thường chức năng của FGF-2 gây ra, như bệnh ung thư hoặc bệnh viêm khớp. Hơn nữa, pentosan polysulfat theo sáng chế cũng có thể dùng làm dung dịch đệm pH.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

[0014]

Fig.1 là biểu đồ thể hiện hiệu quả của hàm lượng axit uronic của pentosan polysulfat trong hoạt tính ức chế để ức chế liên kết giữa FGF-2 và heparan sulfat.

Fig.2 là biểu đồ thể hiện hiệu quả của hàm lượng nhóm axetyl của pentosan polysulfat trong hoạt tính ức chế để ức chế liên kết giữa FGF-2 và heparan sulfat.

Fig.3 là biểu đồ thể hiện mối tương quan giữa hàm lượng axit uronic của pentosan polysulfat, và lượng (mL) dung dịch nước axit clohydric 0,01N cần thiết để điều chỉnh độ pH từ pH 6 đến pH 4 trong phép chuẩn độ dung dịch pentosan polysulfat 100 mg/100 mL.

Mô tả chi tiết sáng chế

[0015]

Sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây. Các đặc điểm cấu thành có thể được mô tả dưới đây dựa trên các phương án điển hình và ví dụ cụ thể; tuy nhiên, sáng chế không

bị giới hạn bởi các phương án này.

Trong bản mô tả này, “chứa . . . làm thành phần hoạt tính” nghĩa là chứa làm thành phần hoạt tính chính, và chứa với lượng tạo ra hiệu quả.

Cụm “ngăn ngừa và/hoặc điều trị” nghĩa là “ngăn ngừa,” “điều trị,” hoặc “ngăn ngừa và điều trị.” Ví dụ, “thuốc ngăn ngừa và/hoặc điều trị” có thể chỉ đóng vai trò là chất phòng ngừa, hoặc chất trị liệu; hoặc có thể đóng vai trò vừa là chất phòng ngừa vừa là chất trị liệu.

[0016]

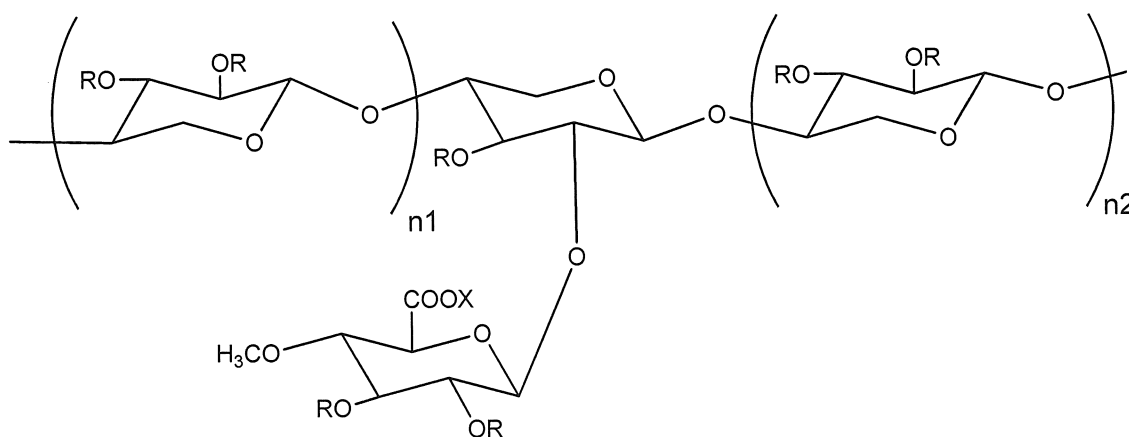
Pentosan polysulfat

Pentosan polysulfat là hợp chất thu được bằng quá trình sulfat hóa sulfation ít nhất một nhóm hydroxyl của xylooligosacarit. Trong bản mô tả này, pentosan polysulfat bao gồm muối của pentosan polysulfat, solvat của pentosan polysulfat, và solvat của muối của pentosan polysulfat. Muối của pentosan polysulfat tốt hơn là muối được dụng, và các ví dụ bao gồm pentosan polysulfat natri, pentosan polysulfat kali, pentosan polysulfat canxi, và tương tự. Solvat này tốt hơn là solvat được dụng. Các ví dụ về dung môi bao gồm nước.

[0017]

Pentosan polysulfat có cấu tạo được thể hiện bởi công thức II. Pentosan polysulfat có thể chứa một cấu trúc được thể hiện bởi công thức II, hoặc có thể chứa hai hoặc nhiều cấu trúc được thể hiện bởi công thức II. Khi pentosan polysulfat chứa hai hoặc nhiều cấu trúc được thể hiện bởi công thức II, cấu trúc này được thể hiện bởi công thức II là cấu trúc thể hiện đơn vị lặp lại của pentosan polysulfat.

[0018]



Công thức II

[0019]

Trong công thức II, mỗi R độc lập là nguyên tử hydro, $-\text{COCH}_3$, hoặc $-\text{SO}_3\text{X}^1$, và ít nhất một R trong phân tử là $-\text{SO}_3\text{X}^1$, trong đó X^1 là nguyên tử hydro hoặc kim loại có hóa trị một hoặc hóa trị hai, và X^1 tốt hơn là nguyên tử hydro, natri, kali, hoặc canxi, tốt hơn nữa là natri, kali, hoặc canxi, và đặc biệt tốt hơn là natri;

X là nguyên tử hydro hoặc kim loại có hóa trị một hoặc hóa trị hai, và X là tốt hơn là natri, kali, hoặc canxi, và đặc biệt tốt hơn là natri; và

mỗi n_1 và n_2 độc lập là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 0 và 12 hoặc nhỏ hơn, và ít nhất một trong số n_1 và n_2 là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 1.

Trong công thức II, $n_1 + n_2$ tốt hơn là từ 1 đến 10, tốt hơn nữa là từ 2 đến 8, và còn tốt hơn nữa là từ 3 đến 6.

[0020]

Phần mà là phần cuối của cấu trúc được thể hiện bởi công thức II và không liên kết với cấu tạo được thể hiện bởi công thức II có thể là $-\text{OR}$. Nghĩa là, $-\text{OR}$ có thể liên kết với đầu cuối bên trái (phía n_1) của công thức II, trái lại $-\text{R}$ có thể liên kết với đầu cuối bên phải (phía n_2) của công thức II. Đặc biệt tốt hơn là $-\text{OR}^{\text{IX}}$ liên kết với đầu cuối bên trái (phía n_1) của công thức II, và $-\text{R}^{\text{IX}}$ liên kết với đầu cuối bên phải (phía n_2) của công thức II. Trong công thức II, R^{IX} là nguyên tử hydro hoặc $-\text{SO}_3\text{X}^1$; X^1 là nguyên tử hydro hoặc kim loại có hóa trị một hoặc hóa trị hai; và X^1 tốt hơn là nguyên tử hydro, natri, kali, hoặc canxi, tốt hơn nữa là natri, kali, hoặc canxi, và đặc biệt tốt hơn là natri.

[0021]

Trong công thức trên, X tốt hơn là kim loại có hóa trị một hoặc hóa trị hai. Muối được dụng của pentosan polysulfat là thích hợp. Ví dụ, X tốt hơn là natri, kali hoặc canxi. Trong trường hợp này, muối của pentosan polysulfat là pentosan polysulfat natri, pentosan polysulfat kali, hoặc pentosan polysulfat canxi. Trong số chúng, muối của pentosan polysulfat đặc biệt tốt hơn là pentosan polysulfat natri.

[0022]

Pentosan polysulfat theo sáng chế có hàm lượng axit uronic từ 7,0% khối lượng đến 15,0% khối lượng. Pentosan polysulfat theo sáng chế tốt hơn là có hàm lượng axit uronic của 7,5% khối lượng đến 14,0% khối lượng, và tốt hơn nữa là 7,7% khối lượng đến 13,0% khối lượng. Tỷ lệ trên không được đáp ứng bởi một phân tử duy nhất, nhưng có thể được thỏa mãn bởi pentosan polysulfat dưới dạng hỗn hợp của toàn bộ phân tử riêng lẻ.

[0023]

Pentosan polysulfat theo sáng chế có thể là hỗn hợp của các phân tử được thể hiện bởi công thức II khác biệt với nhau trong các giá trị n_1 và n_2 , loại phân tử thế R, và/hoặc mức độ thay thế.

[0024]

Pentosan polysulfat có cấu trúc thu được bằng cách sulfat hóa xylooligosacarit. Pentosan polysulfat theo sáng chế tốt hơn là thu được bằng cách sulfat hóa xylooligosacarit có tính axit. Trong số các xylooligosacarit có cấu trúc thu được bằng cách sulfat hóa xylooligosacarit, xylooligosacarit trung tính là xylooligosacarit không bao gồm axit uronic. Xylooligosacarit có tính axit là xylooligosacarit trong đó ít nhất một axit uronic được liên kết với ít nhất một trong số đơn vị xyloza trong phân tử xylooligosacarit. Nghĩa là, xylooligosacarit có tính axit có ít nhất một gốc axit uronic làm chuỗi bên mỗi phân tử xylooligosacarit. Số lượng gốc axit uronic chứa trong mỗi phân tử xylooligosacarit có thể được đo bằng phương pháp carbazoe- axit sulfuric, hoặc phương pháp so màu sử dụng natri tetraborat. Hàm lượng axit uronic (% khối lượng) của pentosan polysulfat dùng để chỉ giá trị được tính từ số lượng gốc axit uronic trong lượng pentosan polysulfat định trước thu được bằng cách phương pháp carbazoe- axit sulfuric, như mô tả trong các ví dụ.

[0025]

Hàm lượng lưu huỳnh của pentosan polysulfat theo sáng chế tốt hơn là 10,0% khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 12,0% khối lượng hoặc lớn hơn, còn tốt hơn nữa là 15,5% khối lượng hoặc lớn hơn, và đặc biệt tốt hơn là 16,5% khối lượng hoặc lớn hơn. Hàm lượng lưu huỳnh của pentosan polysulfat tốt hơn là 20,0% khối lượng hoặc nhỏ hơn. Trong bản mô tả này, hàm lượng lưu huỳnh của pentosan polysulfat là giá trị được xác định theo phương pháp đốt bình oxy được mô tả trong được điển Nhật Bản.

[0026]

Pentosan polysulfat đã biết được xem là chứa lượng đơn vị xyloza nhất định mà một hoặc nhiều nhóm axetyl ($-\text{COCH}_3$) được liên kết với nhau bằng gốc axit uronic (xem, ví dụ, WO2014/114723). Ngược lại, pentosan polysulfat theo sáng chế tốt hơn là có hàm lượng nhóm axetyl là 0 đến 2,0% khối lượng, tốt hơn nữa là 0 đến 1,0% khối lượng, còn tốt hơn nữa là 0 đến 0,4% khối lượng, vẫn còn tốt hơn nữa là 0 đến 0,3%

khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là gần như 0% khối lượng. Để thu được pentosan polysulfat có hàm lượng nhóm axetyl là 0 đến 2,0% khối lượng, pentosan polysulfat theo sáng chế tốt hơn là được tạo ra nhờ bước khử axetyl được mô tả dưới đây.

[0027]

Hàm lượng nhóm axetyl của polysulfat pentosan có thể được tính từ tỉ lệ tích phân của đỉnh trong phép đo $^1\text{H-NMR}$. Cụ thể là, đầu tiên, phép đo $^1\text{H-NMR}$ được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch đo $^1\text{H-NMR}$ chứa lượng pentosan polysulfat cụ thể và lượng chất chuẩn nội cụ thể. Bằng cách so sánh đỉnh của nhóm axetyl với đỉnh của nhóm chất chuẩn nội cụ thể trong phổ thu được để thu được tỉ lệ tích phân của nó, thu được lượng mol của nhóm axetyl trong dung dịch. Lượng mol của nhóm axetyl sau đó được nhân với 43; và giá trị thu được được chia cho trọng lượng phân tử trung bình thu được một cách riêng rẽ, để thu được % khối lượng của nhóm axetyl.

[0028]

Trọng lượng phân tử trung bình khối (M_w) của pentosan polysulfat theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể; và có thể là, ví dụ, 5000 hoặc nhỏ hơn, 4000 hoặc nhỏ hơn, 3900 hoặc nhỏ hơn, hoặc 3800 hoặc nhỏ hơn, hoặc 3750 hoặc nhỏ hơn. Trong trường hợp này, giới hạn dưới của trọng lượng phân tử trung bình khối (M_w) của pentosan polysulfat tốt hơn là 1000.

[0029]

Trọng lượng phân tử trung bình số (M_n) của pentosan polysulfat không bị giới hạn cụ thể; và có thể là, ví dụ, 5000 hoặc nhỏ hơn, 4000 hoặc nhỏ hơn, 3900 hoặc nhỏ hơn, 3800 hoặc nhỏ hơn, hoặc 3750 hoặc nhỏ hơn. Trong trường hợp này, giới hạn dưới của trọng lượng phân tử trung bình số (M_n) của pentosan polysulfat tốt hơn là 300.

[0030]

Trọng lượng phân tử trung bình khối (M_w) và trọng lượng phân tử trung bình số (M_n) của pentosan polysulfat theo sáng chế có thể được đo bằng GPC (sắc ký thẩm thấu gel). Đối với cột GPC, có thể sử dụng YMC-Pack Diol-300 và YMC-Pack Diol-60 (cả hai được sản xuất bởi YMC) được nối với nhau. Các điều kiện GPC có thể là, ví dụ, các điều kiện dưới đây.

Dung dịch rửa giải : kali dihydro phosphat 25mM / dikali hydro phosphat 25mM /kali clorua 50mM

Tốc độ dòng: 0,7 mL/phút

Nhiệt độ đo: 40°C

Máy dò: máy dò chỉ số khúc xạ

[0031]

Mức độ phân tán của pentosan polysulfat tốt hơn là 1,00 hoặc lớn hơn và 1,6 hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 1,00 hoặc lớn hơn và 1,5 hoặc nhỏ hơn. Mức độ phân tán của pentosan polysulfat cũng tốt hơn là 1,00 hoặc lớn hơn và 1,4 hoặc nhỏ hơn. Mức độ phân tán (D) của pentosan polysulfat được tính theo công thức sau.

Mức độ phân tán (D) = Trọng lượng phân tử trung bình khối (M_w)/Trọng lượng phân tử trung bình số (M_n)

[0032]

Pentosan polysulfat thu được bằng phương pháp sản xuất theo sáng chế được mô tả dưới đây có độ tinh khiết cao, và có xu hướng phân bố trọng lượng phân tử hẹp. Pentosan polysulfat thu được bằng phương pháp sản xuất theo sáng chế có độ ổn định chất lượng tuyệt vời.

[0033]

Ứng dụng của pentosan polysulfat: Thuốc

Pentosan polysulfat theo sáng chế có thể sử dụng trong các ứng dụng, như thành phần của thuốc, thực phẩm, mỹ phẩm, và chế phẩm khác.

Pentosan polysulfat theo sáng chế đặc biệt hữu ích làm thành phần hoạt tính của thuốc.

Các ví dụ về thuốc bao gồm thuốc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh do sự gia tăng bất thường chức năng của FGF-2 gây ra.

[0034]

FGF-2 (yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản) là một trong những yếu tố tăng trưởng, và được tiết ra từ nhiều tế bào khác nhau. FGF-2 tham gia sâu vào quá trình tăng sinh và biệt hóa tế bào trong các giai đoạn phát triển, và có sự biểu hiện cao trong quá trình sửa chữa mô *in vivo*. Hơn nữa, FGF-2 tham gia vào quá trình tạo mạch bất thường, và có tác dụng thúc đẩy tăng trưởng và di cư mạnh mẽ trên các tế bào nội mô mạch máu. FGF-2, mà có các chức năng này, được biết là có liên quan đến bệnh, như khối u. Người ta cũng đã làm rõ rằng FGF-2, mà thúc đẩy sự tạo mạch và phá hủy xương, là phân tử quan trọng liên quan đến bệnh lý trong bệnh viêm khớp dạng thấp mãn tính. Cụ thể là nồng độ FGF-2 huyết thanh cao trong khối u có nhiều mạch máu, như bệnh

ung thư thận, đã được báo cáo. FGF-2 cũng có mặt trong các khối u khác, như ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú và ung thư phổi.

[0035]

FGF-2 liên kết với thụ thể FGF (FGFR), tạo ra sự biểu hiện của các cytokine và gen thụ thể khác nhau. FGF-2 có vùng liên kết heparin và liên kết với heparin và heparan sulfat. Được xem là khi liên kết với FGFR, FGF-2 được tiết ra từ tế bào trước tiên liên kết với heparan sulfat của khuôn nền ngoại bào, tập trung lại, và được bảo vệ khỏi proteaza. Do đó, hoạt tính ức chế liên kết giữa FGF-2 và heparan sulfat có thể là chỉ số để xác định hiệu quả của việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh do sự gia tăng bất thường chức năng của FGF-2 gây ra.

[0036]

Như đã thể hiện trong các ví dụ, pentosan polysulfat có hoạt tính ức chế liên kết giữa FGF-2 và heparan sulfat; và hoạt tính ức chế này là cao khi pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic từ 7,0 đến 15,0% khối lượng, và hàm lượng nhóm axetyl từ 0 đến 2,0% khối lượng. Do đó, pentosan polysulfat theo sáng chế đặc biệt hữu ích để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh do sự gia tăng bất thường chức năng của FGF-2 gây ra.

[0037]

Các ví dụ cụ thể về việc tăng cường bất thường chức năng của FGF-2 bao gồm quá trình tạo mạch bất thường do FGF-2. Việc tăng cường bất thường chức năng của FGF-2 có thể được xác định, ví dụ, bằng cách sử dụng sự tăng nồng độ FGF-2 huyết thanh làm chỉ số.

Các ví dụ cụ thể về bệnh do sự gia tăng bất thường chức năng của FGF-2 gây ra bao gồm khối u, viêm mãn tính như bệnh viêm khớp, bệnh tự miễn, bệnh dị ứng, bệnh viêm như viêm bàng quang, loạn sản tim, loạn sản mạch máu, loạn sản xương, bệnh vảy nến, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh nha chu, xơ cứng bì, bệnh tăng nhãn áp, và tương tự.

[0038]

Pentosan polysulfat theo sáng chế cũng hữu ích làm thành phần hoạt tính của thuốc ngăn ngừa và/hoặc điều trị viêm bàng quang, đặc biệt là bệnh viêm bàng quang kẽ.

[0039]

Dạng liều của thuốc theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và thuốc có thể

dùng theo đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Tốt hơn là, thuốc có thể dùng ngoài đường tiêu hóa theo đường tiêm tĩnh mạch hoặc truyền dịch.

Thuốc theo sáng chế có thể chỉ chứa pentosan polysulfat, làm thành phần hoạt tính. Tuy nhiên, tốt hơn là, một hoặc nhiều chất phụ gia được dụng và thích hợp về mặt dược lý có thể thêm vào với pentosan polysulfat để tạo ra thuốc ở dạng đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Các ví dụ về chất phụ gia được và được dụng bao gồm tá dược, chất tan rã hoặc chất trợ tan rã, chất kết dính, chất làm trơn, chất phủ, chất tạo màu, chất làm loãng, chất nền, chất hòa tan hoặc chất trợ hòa tan, chất đẳng trương, chất đệm, chất điều chỉnh độ pH, chất ổn định, chất nở đầy, chất dính, và tương tự.

[0040]

Các ví dụ về dược phẩm thích hợp để dùng đường miệng bao gồm viên nén, viên nang, dạng bột, hạt mịn, dạng hạt, dạng lỏng, xi-rô, và tương tự. Các ví dụ về chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm chế phẩm tiêm, truyền nhỏ giọt, thuốc đạn, thuốc hít, miếng dán, và tương tự. Để bảo chế chế phẩm thích hợp dùng đường miệng, dùng qua da, qua niêm mạch, ví dụ, chất phụ gia dược lý và được dụng sau đây có thể được thêm vào. Các ví dụ về chất phụ gia bao gồm tá dược như glucoza, lactoza, D-manitol, tinh bột, và xenluloza tinh thể; chất tan rã hoặc chất trợ tan rã như carboxymetylxenluloza, tinh bột, và canxi carboxymetylxenluloza; chất kết dính như hydroxypropyloxenluloza, hydroxypropylmetyloxenluloza, polyvinylpyrrolidon, và gelatin; chất làm trơn như magie stearat và đá tan; chất phủ như hydroxypropylmetyloxenluloza, sucroza, polyetylen glycol, và titan oxit; và chất nền như mỡ khoáng, parafin lỏng, polyetylen glycol, gelatin, kaolin, glyxerin, nước tinh khiết, và mỡ đặc. Các ví dụ khác bao gồm chất nở đầy như cloflocarbon, dietyl ête, và khí nén; chất dính như natri polyacrylat, rượu polyvinyl, metyloxenluloza, polyisobutylen, và polybuten; và vải nền như vải bông và tấm nhựa. Dược phẩm có thể được tạo ra bằng cách sử dụng chất phụ gia này cho dược phẩm.

[0041]

Để bảo chế dược phẩm thích hợp để tiêm hoặc truyền, ví dụ, chất phụ gia dành cho dược phẩm sau đây có thể được thêm vào. Các ví dụ về chất phụ gia có thể sử dụng bao gồm chất hòa tan hoặc chất trợ hòa tan mà có thể tạo thành chế phẩm tiêm dạng nước hoặc chế phẩm tiêm sử dụng được luôn, như nước cất để tiêm, nước muối, và

propylen glycol; chất đẳng trương như glucoza, natri clorua, D-manitol, và glyxerin; chất đệm như phosphat (ví dụ, dinatri hydro phosphat và natri dihydro phosphat), xitrat, và axetat; và chất điều chỉnh độ pH như axit vô cơ, axit hữu cơ, bazơ vô cơ, và bazơ hữu cơ.

Như mô tả dưới đây, pentosan polysulfat theo sáng chế có khả năng đệm pH cao hơn so với pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic thấp hơn. Do đó, khi độ pH cần được điều chỉnh, ví dụ, khi pentosan polysulfat theo sáng chế được cung cấp dưới dạng chế phẩm lỏng, chế phẩm tiêm, truyền nhỏ giọt, hoặc tương tự, không cần thiết phải sử dụng chất điều chỉnh độ pH, hoặc lượng chất điều chỉnh độ pH có thể giảm xuống.

[0042]

Liều lượng thuốc theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và có thể được chọn thích hợp theo đường dùng; độ tuổi, mức trầm trọng của bệnh, triệu chứng, và trọng lượng cơ thể của bệnh nhân; và các điều kiện khác. Ví dụ, khi sử dụng tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da, hoặc tiêm bắp, thuốc này có thể dùng với lượng từ 0,1 đến 20 mg/kg, tốt hơn là 0,2 đến 10 mg/kg, mỗi ngày cho người lớn, về thành phần hoạt tính.

[0043]

Việc sử dụng pentosan polysulfat: Thuốc chống đông

Pentosan polysulfat theo sáng chế có thể được dùng làm thành phần hoạt tính của thuốc chống đông.

Thuốc chống đông chứa pentosan polysulfat theo sáng chế có thể được tạo ra không chỉ làm thuốc, mà còn làm chất xử lý bề mặt cho các thiết bị y tế hoặc vật liệu y tế. Ví dụ, thuốc chống đông này có thể được dùng làm chất xử lý bề mặt cho cơ quan nhân tạo cấy ghép, mạch máu nhân tạo, ống thông, stent, túi máu, kính áp tròng, ống kính nội nhãn và dụng cụ phụ trợ phẫu thuật. Các ví dụ về phương pháp cố định được phẩm trên bề mặt của thiết bị y tế hoặc vật liệu y tế bao gồm phương pháp đưa được phẩm tiếp xúc với thiết bị y tế hoặc vật liệu y tế này, và chiếu xạ phần tiếp xúc bằng bức xạ.

[0044]

Việc sử dụng pentosan polysulfat: chất đệm pH

Như thể hiện trong các ví dụ, pentosan polysulfat theo sáng chế có khả năng đệm pH cao hơn so với pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic thấp hơn. Do đó,

pentosan polysulfat theo sáng chế có thể được dùng làm dung dịch đệm pH. Pentosan polysulfat theo sáng chế có hoạt tính đệm để giữ độ pH trong khoảng pH 4 đến pH 6. Ví dụ, chế phẩm tiêm có độ pH nhỏ hơn 4 làm bệnh nhân đau. Pentosan polysulfat theo sáng chế là thành phần hoạt tính của thuốc, và cũng đóng vai trò làm chất điều chỉnh độ pH trong chế phẩm tiêm. Pentosan polysulfat theo sáng chế có thể được dùng cho thực phẩm, thuốc, và bất cứ chế phẩm khác mà độ pH phải nằm trong khoảng pH 4 đến pH 6 xét về khía cạnh tính ổn định và ngăn biến chất.

Khi chế phẩm, như dung dịch nước, chứa pentosan polysulfat theo sáng chế làm dung dịch đệm pH, nồng độ của pentosan polysulfat tốt hơn là 10 đến 500 mg/mL, và tốt hơn nữa là 50 đến 300 mg/mL.

[0045]

Phương pháp sản xuất pentosan polysulfat

Pentosan polysulfat theo sáng chế có thể thu được, ví dụ, bằng phương pháp sản xuất pentosan polysulfat, phương pháp này bao gồm bước I là bước thu được xylooligosacarit có tính axit từ nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật, và bước II là bước thu được pentosan polysulfat từ xylooligosacarit có tính axit; và hơn nữa bao gồm bước khử axetyl. Trong phương pháp này, bước I bao gồm bước khử polyme hóa nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật. Do phương pháp này bao gồm bước khử polyme hóa nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật và bước sulfat hóa theo thứ tự này, nên phương pháp này có thể sản xuất pentosan polysulfat một cách hiệu quả. Phương pháp sản xuất pentosan polysulfat hơn nữa có thể bao gồm bước khử axetyl. Bằng cách bao gồm bước khử axetyl, phương pháp này có thể sản xuất pentosan polysulfat có hàm lượng nhóm axetyl thấp.

[0046]

Nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật

Xylooligosacarit có tính axit can be thu được bằng cách khử polyme hóa nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật. Các ví dụ về nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật bao gồm nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ, nguyên liệu thô có nguồn gốc từ hạt giống, nguyên liệu thô có nguồn gốc từ hạt, nguyên liệu thô có nguồn gốc từ trái cây, và tương tự. Hơn nữa, các ví dụ về nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật có thể được dùng bao gồm vải bông như xơ nhung trên hạt bông và vải nhung; cây thân thảo như cây dâm bụt Đông Ấn Độ, cây gai dầu, cây gai, và rom; và tương tự. Đối với nguyên

liệu thô có nguồn gốc từ thực vật này, các nguyên liệu thô nêu trên có nguồn gốc từ nhiều nguồn khác nhau cũng có thể được sử dụng kết hợp.

[0047]

Trong số chúng, nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ tốt hơn là được dùng làm nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật. Các ví dụ về nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ có thể sử dụng bao gồm nguyên liệu thô gỗ như gỗ mềm và gỗ cứng. Nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ tốt hơn là ít nhất một loại được chọn từ gỗ mềm và gỗ cứng; và tốt hơn nữa là gỗ cứng được sử dụng. Nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ này có thể là hỗn hợp bao gồm gỗ mềm và gỗ cứng. Vỏ cây cũng có thể được sử dụng làm nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ.

[0048]

Các ví dụ về gỗ cứng bao gồm gỗ sồi, *Eucalyptus globulus*, *Eucalyptus grandis*, *Eucalyptus urograndis*, *Eucalyptus pellita*, *Eucalyptus brachiana*, *Acacia mearnsii*, và tương tự. Các ví dụ về gỗ mềm bao gồm tuyết tùng Nhật Bản, cây bách Nhật Bản, gỗ thông, cây hiba, cây độc cần Nhật Bản, và tương tự.

[0049]

Nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ này tốt hơn là có trọng lượng riêng từ 450 kg/m³ hoặc lớn hơn đến 700 kg/m³ hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là 500 kg/m³ hoặc lớn hơn đến 650 kg/m³ hoặc nhỏ hơn. Khi nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ này có trọng lượng riêng trong khoảng nêu trên, hiệu quả sản xuất xylooligosacarit có tính axit có thể được tăng cường hơn nữa.

[0050]

Nguyên liệu thô có nguồn gốc từ gỗ này tốt hơn là gỗ vụn thu được bằng cách nghiền nát một hoặc nhiều loại gỗ nói trên. Khi gỗ vụn được dùng làm nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật, quá trình khử polyme hóa của nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật có thể được thực hiện một cách hiệu quả, và hiệu quả của việc sản xuất xylooligosacarit có tính axit có thể được tăng cường.

[0051]

Bước I

Bước khử polyme hóa

Bước I bao gồm bước khử polyme hóa nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật. Trong bước khử polyme hóa nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật, nguyên liệu

thô có nguồn gốc từ thực vật này bị phân hủy hóa học và/hoặc vật lý để tạo ra xylooligosacarit có tính axit. Các ví dụ về bước phân hủy hóa học và/hoặc vật lý bao gồm bước xử lý bằng nhiệt, bước xử lý bằng kiềm, bước xử lý bằng axit, bước xử lý bằng enzym, bước xử lý bằng chất lỏng ion, bước xử lý bằng chất xúc tác, và tương tự. Trong số các bước này, bước khử polyme hóa tốt hơn là bước xử lý bằng nhiệt hoặc bước xử lý bằng enzym; và tốt hơn nữa là bước xử lý bằng nhiệt. Bước xử lý bằng nhiệt có thể là bước gia nhiệt hoặc tăng áp.

Bước khử polyme hóa tốt hơn là được thực hiện trong điều kiện không kiềm (ở độ pH 9 hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn là độ pH 8 hoặc nhỏ hơn).

[0052]

Bước xử lý bằng nhiệt là bước gia nhiệt nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật với sự có mặt của dung dịch. Do nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật này bị thủy phân trong bước xử lý bằng nhiệt như vậy, nên bước xử lý bằng nhiệt đôi khi được gọi là bước xử lý thủy phân hoặc bước xử lý trước khi thủy phân. Dung dịch được dùng trong bước xử lý bằng nhiệt tốt hơn là nước. Tỷ lệ (tỷ lệ khối lượng) của nước đối với nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật tốt hơn là trong khoảng 1:1 đến 1:10. Khi tỷ lệ nước với nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật nằm trong phạm vi được mô tả ở trên, phản ứng thủy phân có thể được thực hiện một cách hiệu quả. Nước được sử dụng trong bước xử lý bằng nhiệt có thể là nước được thêm vào riêng biệt từ nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật; hoặc một phần nước có thể là nước ban đầu chứa trong nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật.

[0053]

Trong bước xử lý nhiệt, các hóa chất khác cũng có thể được thêm vào, ngoài nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật và nước. Ví dụ về các hóa chất khác như vậy bao gồm kiềm, axit và các chất tạo chelat. Hơn nữa, các hóa chất trực tiếp hoặc gián tiếp hỗ trợ quá trình khử polyme của polysacarit, như chất ức chế cấu cặn, chất kiểm soát chất bẩn và chất lỏng ion, cũng có thể được thêm vào

[0054]

Bước xử lý bằng nhiệt là bước gia nhiệt nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật với sự có mặt của nước. Nhiệt độ gia nhiệt (nhiệt độ chất lỏng) trong bước này tốt hơn là 30°C hoặc cao hơn, tốt hơn nữa là 50°C hoặc cao hơn, còn tốt hơn nữa là 75°C hoặc cao hơn, vẫn còn tốt hơn nữa là 90°C hoặc cao hơn, đặc biệt tốt hơn là 100°C hoặc

cao hơn, và tốt nhất là 120°C hoặc cao hơn. Mặt khác, nhiệt độ gia nhiệt (nhiệt độ chất lỏng) này tốt hơn là 300°C hoặc thấp hơn, tốt hơn nữa là 250°C hoặc thấp hơn, và còn tốt hơn nữa là 200°C hoặc thấp hơn.

[0055]

Thời gian xử lý trong bước xử lý bằng nhiệt có thể được xác định, khi thích hợp, theo nhiệt độ xử lý. Thời gian xử lý, ví dụ, tốt hơn là 5 phút hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 10 phút hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là 20 phút hoặc lớn hơn. Yếu tố P thể hiện trong công thức dưới đây là sản phẩm của nhiệt độ xử lý nhiệt và thời gian xử lý nhiệt. Tốt hơn là điều chỉnh hệ số P trong khoảng thích hợp.

[0056]

$$P = \int_{t_0}^t \frac{k_{H1(T)}}{k_{100^\circ\text{C}}} \cdot dt = \int_{t_0}^t \text{Exp} \cdot \left(40.48 - \frac{15106}{T} \right) \cdot dt$$

[0057]

Trong công thức trên, P là hệ số P, T là nhiệt độ tuyệt đối ($^\circ\text{C} + 273,5$), t là thời gian xử lý nhiệt, và $k_{H1(T)}/k_{100^\circ\text{C}}$ là tốc độ thủy phân tương đối của liên kết glycosid.

[0058]

Trong bước xử lý bằng nhiệt, hệ số P này tốt hơn là ở mức 200 hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 250 hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là 300 hoặc lớn hơn. Mặt khác, hệ số P này tốt hơn là 1000 hoặc nhỏ hơn. Trong bước xử lý bằng nhiệt, hệ số P này được điều chỉnh thích hợp mức poleme hóa trung bình và trọng lượng phân tử của xylooligosacarit có tính axit có thể nằm trong khoảng mong muốn, nhờ đó có thể điều chỉnh trọng lượng phân tử của polysulfate pentosan thu được.

[0059]

Trong bước xử lý bằng nhiệt, dung dịch chứa nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật tốt hơn là có độ pH là 9 hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là pH 8 hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là pH 7 hoặc nhỏ hơn. Nghĩa là, bước xử lý bằng nhiệt tốt hơn là được thực hiện trong điều kiện không kiềm. Giá trị độ pH được mô tả ở trên dùng để chỉ độ pH của dung dịch trước khi xử lý bằng nhiệt.

[0060]

Trong bước xử lý bằng nhiệt, axit có nguồn gốc từ nguyên liệu thô có thể bị

phân ly, và quá trình thủy phân axit có thể tiến hành ít nhất một phần. Các ví dụ về axit có nguồn gốc từ nguyên liệu thô thực vật bao gồm axit hữu cơ, như axetic axit và formic axit. Trong trường hợp này, độ pH của dung dịch chứa nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật giảm thêm sau khi thủy phân axit.

[0061]

Phương pháp sản xuất pentosan polysulfat tốt hơn là bao gồm bước xử lý bằng nhiệt là bước đầu tiên. Bước này có thể tăng cường hiệu quả sản xuất xylooligosacarit có tính axit, và hơn nữa tăng cường hiệu quả sản xuất pentosan polysulfat. Khi phương pháp này bao gồm bước xử lý bằng nhiệt là bước đầu tiên, số bước cần thiết để sản xuất xylooligosacarit có tính axit có thể giảm đáng kể, so với các phương pháp thông thường. Bằng cách bao gồm quá trình xử lý nhiệt trong điều kiện không kiềm là bước đầu tiên, phương pháp này có thể tạo ra xylooligosacarit có tính axit với màu bị ức chế, bởi vì xylooligosacarit có tính axit không được thay thế bằng axit hexenuronic

[0062]

Bước khử polyme hóa tốt hơn là bước xử lý bằng nhiệt; tuy nhiên, nó có thể là một bước khác không phải bước xử lý bằng nhiệt. Ví dụ, khi bước khử polyme hóa là bước xử lý enzym, bước khử polyme này bao gồm bước trộn nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật với enzym. Các ví dụ về enzym có thể sử dụng bao gồm hemicellulaza và tương tự. Các ví dụ cụ thể bao gồm chế phẩm enzym có sẵn trên thị trường, như Cellulosin HC100 (tên thương mại, được sản xuất bởi HBI Enzymes Inc.), Cellulosin TP25 (tên thương mại, được sản xuất bởi HBI Enzymes Inc.), Cellulosin HC (tên thương mại, được sản xuất bởi HBI Enzymes Inc.), Cartazyme (tên thương mại, được sản xuất bởi Clariant AG), Ecopulp (tên thương mại, được sản xuất bởi Rohm Enzyme GmbH), Sumizyme (tên thương mại, được sản xuất bởi Shin Nihon Chemicals Corporation), Pulpzyme (được sản xuất bởi Novo Nordisk), và Multifect 720 (Genencor); và xylanaza được sản xuất bởi vi sinh vật thuộc chi *Trichoderma*, chi *Thermomyces*, chi *Aureobasidium*, chi *Streptomyces*, chi *Aspergillus*, chi *Clostridium*, chi *Bacillus*, chi *Thermotoga*, chi *Thermoascus*, chi *Cardoceram*, chi *Thermomonospora*, hoặc tương tự.

[0063]

Trong bước xử lý bằng enzym, enzym được thêm vào dung dịch được điều chế bằng cách trộn nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật với nước. Nhiệt độ của dung dịch trong quá trình xử lý này tốt hơn là 10°C hoặc cao hơn và 90°C hoặc thấp hơn, và tốt

hơn nữa là 30°C hoặc cao hơn và 60°C hoặc thấp hơn. Nhiệt độ của dung dịch tốt hơn là nhiệt độ gần với nhiệt độ tối ưu của enzym được sử dụng. Độ pH của dung dịch cũng tốt hơn là được điều chỉnh trong khoảng mà hoạt động của enzym được tăng cường. Ví dụ, độ pH của dung dịch tốt hơn là được điều chỉnh đến độ pH là 3 hoặc lớn hơn và độ pH là 10 hoặc nhỏ hơn.

[0064]

Khi bước khử polyme hóa là bước xử lý bằng kiềm hoặc bước xử lý bằng axit, bước khử polyme hóa bao gồm bước trộn nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật với dung dịch kiềm hoặc dung dịch axit. Trong bước xử lý bằng kiềm, tốt hơn là bổ sung natri hydroxit hoặc kali hydroxit. Trong bước xử lý bằng axit, axit clohydric, axit sunfuric, axit axetic hoặc tương tự tốt hơn là được thêm vào. Trong những trường hợp như vậy, có thể được thực hiện gia nhiệt hoặc tăng áp, khi thích hợp.

[0065]

Khi bước khử polyme hóa ít nhất là một bước được chọn từ bước xử lý bằng enzym, bước xử lý bằng kiềm và bước xử lý bằng axit, thì sau bước xử lý, phương pháp sản xuất có thể bao gồm thêm bước ép, bước chiết, bước gia nhiệt, bước lọc, bước tách, bước tinh chế, bước cô đặc đặc, bước khử muối hoặc tương tự. Phương pháp này có thể bao gồm thêm bước giảm trọng lượng phân tử được thực hiện sau bước xử lý. Ví dụ về các bước khác bao gồm các bước được mô tả trong JP2003-183303A, nội dung của nó được kết hợp trong bản mô tả này bằng cách tham chiếu.

[0066]

Bước lọc

Bước I hơn nữa có thể bao gồm bước lọc được thực hiện sau bước khử polyme hóa được mô tả bên trên. Trong bước lọc, hỗn hợp phản ứng được tách thành chất rắn của nguyên liệu thô có nguồn gốc thực vật, và dung dịch không phải chất rắn. Cụ thể hơn, khi bước I bao gồm bước lọc được thực hiện sau bước khử polyme hóa, sản phẩm phản ứng được tách thành chất rắn, được sử dụng làm nguyên liệu bột giấy thô và dịch lọc. Chất rắn được sử dụng làm nguyên liệu bột giấy thô này được trải qua bước thủy phân hoặc bước tương tự làm bước tiếp theo, để tạo ra nguyên liệu xenluloza (bột giấy hòa tan).

[0067]

Dịch lọc thu hồi được có thể được tách thành lớp khí và lớp chất lỏng. Vì lớp

khí chứa lượng lớn fufuran, fufuran có thể được phân lập bằng cách thu thập các fufuran này từ lớp khí. Mặt khác, lớp chất lỏng chứa lượng lớn hemixenluloza bao gồm xylooligosacarit có tính axit và xylooligosacarit trung tính. Trong bước được mô tả dưới đây, xylooligosacarit có tính axit có trong lớp chất lỏng này có thể được tách ra và tinh chế.

[0068]

Bước tách và tinh chế

Bước I hơn nữa có thể bao gồm bước tách và tinh chế được thực hiện sau bước khử polyme hóa. Khi bước I bao gồm bước lọc được mô tả bên trên, bước tách và tinh chế tốt hơn là tiến hành sau bước lọc.

Bước I có thể bao gồm bước tách và tinh chế ngay sau bước khử polyme hóa. Tuy nhiên, bước I tốt hơn là bao gồm bước lọc được thực hiện sau bước khử polyme hóa; và bao gồm bước tách xylooligosacarit có tính axit ra khỏi dịch lọc thu được, và tinh chế xylooligosacarit trung tính. Bước lọc có thể tiến hành như một phần của bước tách và tinh chế; hoặc có thể tiến hành như một bước độc lập so với bước tách và tinh chế. Bước tách và tinh chế này là bước tách và tinh chế xylooligosacarit có tính axit. Do ngoài xylooligosacarit có tính axit, dịch lọc thu được trong bước lọc chứa nhiều loại sacarit khác nhau, như xylooligosacarit trung tính nên bước tách và tinh chế cũng là bước loại bỏ xylooligosacarit không phải xylooligosacarit có tính axit.

[0069]

Trong bước tách và tinh chế, phương pháp, ví dụ, sắc ký trao đổi ion, sắc ký ái lực, lọc gel, xử lý bằng trao đổi ion, xử lý bằng màng NF, xử lý bằng màng UF, xử lý bằng màng RO, xử lý bằng cacbon hoạt tính, hoặc phương pháp tương tự tốt hơn là được sử dụng. Trong bước tách và tinh chế, cũng thích hợp để thực hiện kết hợp các phương pháp trên. Đặc biệt là, khi phương pháp sắc ký trao đổi ion được thực hiện trong quá trình tách và tinh chế, xylooligosacarit có tính axit có thể được tách và tinh chế một cách chọn lọc. Trong phương pháp sắc ký trao đổi ion, xylooligosacarit có tính axit được hấp thụ; theo đó, xylooligosacarit có tính axit có thể thu được chủ yếu từ dung dịch đường (dịch lọc). Cụ thể hơn, đầu tiên dung dịch đường được xử lý bằng nhựa trao đổi cation mạnh để loại bỏ ion kim loại khỏi dung dịch đường. Sau đó, sử dụng nhựa trao đổi anion mạnh, ion sulfat hoặc tương tự được loại bỏ khỏi dung dịch đường. Dung dịch đường tạo thành được xử lý bằng nhựa trao đổi anion yếu để hấp thụ xylooligosacarit có tính

axit trên nhựa. Dung dịch xylooligosacarit có tính axit với ít tạp chất có thể thu được bằng cách rửa giải oligosacarit có tính axit hấp thụ được trên nhựa bằng muối có nồng độ thấp (ví dụ, NaCl, CaCl₂, KCl, hoặc MgCl₂).

[0070]

Bước cô đặc

Bước I hơn nữa có thể bao gồm bước cô đặc. Bước cô đặc tốt hơn là được thực hiện, ví dụ, sau bước lọc, và trước bước tách và tinh chế. Khi bước I bao gồm bước cô đặc này, thì bước tách và tinh chế có thể được thực hiện hiệu quả hơn, do đó tăng hiệu quả sản xuất pentosan polysulfat.

[0071]

Các ví dụ về bước cô đặc bao gồm bước xử lý bằng màng sử dụng màng NF, màng siêu lọc, màng thẩm thấu ngược, hoặc tương tự; bước cô đặc dùng quá trình bay hơi v.v.; và tương tự.

[0072]

Trong bước cô đặc, dung dịch tốt hơn là được cô đặc, sao cho hàm lượng xylooligosacarit có tính axit là 10% hoặc lớn hơn và 80% hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là 20% hoặc lớn hơn và 60% hoặc nhỏ hơn, dựa trên tổng khối lượng của chất cô đặc.

[0073]

Bước khử nước

Trong bước I, xylooligosacarit có tính axit có thể thu được dưới dạng dung dịch xylooligosacarit có tính axit; hoặc có thể tham gia bước khử nước, và từ đó thu được dưới dạng chất cô đặc chứa xylooligosacarit có tính axit hoặc bột xylooligosacarit có tính axit. Khi sản xuất bột xylooligosacarit có tính axit, phương pháp sản xuất tốt hơn là còn bao gồm bước tạo bột được thực hiện sau bước tách và tinh chế. Khi bước khử nước bao gồm trong sáng chế, quá trình sulfat hóa trong bước sulfat hóa được mô tả dưới đây có thể được thực hiện hiệu quả hơn.

[0074]

Trong bước tạo bột, dung dịch xylooligosacarit có tính axit thu được trong bước tách và tinh chế được xử lý, ví dụ, sử dụng máy sấy phun, máy sấy lạnh, máy sấy nóng, hoặc dung dịch hữu cơ hòa tan trong nước, từ đó thu được bột xylooligosacarit có tính axit.

[0075]

Bước II

Bước sulfat hóa

Xylooligosacarit có tính axit thu được trong bước I được sulfat hóa trong Bước II để từ đó thu được pentosan polysulfat. Nghĩa là, bước II bao gồm bước sulfat hóa.

Mức polyme hóa trung bình của xylooligosacarit có tính axit tham gia vào quá trình sulfat hóa tốt hơn là được điều chỉnh, khi thích hợp, theo trọng lượng phân tử của pentosan polysulfat để thu được làm sản phẩm cuối thích.

[0076]

Mức polyme hóa trung bình của xylooligosacarit có tính axit có thể được tính bằng cách chia tổng lượng đường của xylooligosacarit có tính axit cho lượng đường khử. Để tính tổng lượng đường, đầu tiên, dung dịch xylooligosacarit có tính axit được duy trì ở 50°C và ly tâm ở 15000 vòng/phút trong 15 phút. Sau đó, tổng lượng đường của chất nổi trên bề mặt được định lượng bằng phương pháp axit phenol-sulfuric ("*Kangento no Teiryō-Ho* (Method of Quantifying Đường khử)"; xuất bản bởi Gakkai Shuppan Center). Đường cong hiệu chuẩn được sử dụng trong phép định lượng được tạo ra bằng cách sử dụng D-xyloza (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lượng đường khử được định lượng bằng phương pháp Somogyi-Nelson ("*Kangento no Teiryō-Ho* (Phương pháp định lượng đường khử)"; xuất bản bởi Gakkai Shuppan Center). Đường cong hiệu chuẩn được sử dụng trong phép định lượng này cũng được tạo ra sử dụng D-xyloza (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

[0077]

Trong bước sulfat hóa, axit sulfuric hoặc dẫn xuất của axit sulfuric được thêm vào dung dịch xylooligosacarit có tính axit để sulfat hóa xylooligosacarit có tính axit. Các ví dụ về dẫn xuất của axit sulfuric bao gồm phức chất pyridin lưu huỳnh trioxit, closulfonic axit, và tương tự. Trong bước này, nồng độ của dung dịch xylooligosacarit có tính axit tốt hơn là 0,1% khối lượng hoặc lớn hơn và 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và sulfuric axit tốt hơn là được bổ sung vào dung dịch xylooligosacarit có tính axit có nồng độ với lượng 0,1% khối lượng hoặc lớn hơn và 50% khối lượng hoặc nhỏ hơn. Dung dịch xylooligosacarit có tính axit sau khi bổ sung sulfuric axit tốt hơn là có độ pH là 1 hoặc lớn hơn và 9 hoặc nhỏ hơn.

[0078]

Bước tinh chế sau khi sulfat hóa

Bước II hơn nữa có thể bao gồm bước tinh chế sau khi sulfat hóa được thực hiện sau quá trình sulfat hóa. Khi bước II bao gồm bước tinh chế sau khi sulfat hóa này, có thể thu được pentosan polysulfat có độ tinh khiết cao.

[0079]

Trong bước tinh chế sau khi sulfat hóa, ví dụ, phương pháp ly tâm, lọc bằng màng, thẩm tách, xử lý bằng dung môi hữu cơ hòa tan trong nước, xử lý bằng than hoạt tính, hoặc phương pháp tương tự tốt hơn là được sử dụng. Trong số chúng, phương pháp xử lý bằng dung môi hữu cơ hòa tan trong nước và xử lý bằng than hoạt tính tốt hơn là được sử dụng, do pentosan polysulfat được sulfonat hóa có thể được tách và tinh chế một cách chọn lọc.

[0080]

Bước tạo bột

Trong bước II, pentosan polysulfat được sulfat hóa có thể thu được dưới dạng dung dịch pentosan polysulfat; hoặc có thể tham gia vào bước tạo bột, và từ đó thu được dưới dạng bột pentosan polysulfat. Khi bột pentosan polysulfat được sản xuất, bước II tốt hơn là còn bao gồm bước tạo bột được thực hiện sau bước tinh chế sau khi sulfat hóa.

[0081]

Trong bước tạo bột, dung dịch pentosan polysulfat thu được trong bước tinh chế sau khi sulfat hóa có thể được xử lý, ví dụ, bằng cách sử dụng máy sấy phun, máy sấy lạnh, máy sấy nóng, dung dịch hữu cơ hòa tan trong nước, hoặc tương tự, để từ đó thu được bột pentosan polysulfat.

[0082]

Pentosan polysulfat thu được bằng cách thực hiện Bước II được mô tả bên trên. Pentosan polysulfat thu được từ đó tốt hơn là có hàm lượng lưu huỳnh là 10% khối lượng hoặc lớn hơn đến 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn, so với tổng khối lượng của pentosan polysulfat. Hàm lượng lưu huỳnh của pentosan polysulfat có thể được đo bằng phương pháp đốt bình oxy trong các thử nghiệm thông thường trong được điển Nhật Bản.

[0083]

Bước khử axetyl

Trong quá trình sản xuất pentosan polysulfat, quá trình khử axetyl tốt hơn là được thực hiện. Bước khử axetyl tốt hơn là được thực hiện ở giai đoạn bất kỳ sau bước

khử polyme hóa. Bước khử axetyl có thể làm giảm hàm lượng nhóm axetyl của pentosan polysulfat. Đặc biệt là, bước khử axetyl là bước bổ sung bazơ vào dung dịch chứa chất thu được từ nguyên liệu thô có nguồn gốc từ thực vật, như xylooligosacarit có tính axit (ở đây dùng để chỉ “dung dịch chứa xylooligosacarit có tính axit hoặc tương tự”), để điều chỉnh độ pH của dung dịch đến pH 11 hoặc lớn hơn. Trong bước khử axetyl, dung dịch thu được sau khi khử polyme hóa, chất lọc thu được bằng bước lọc, dung dịch chứa axit xylooligosacarit sau bước tách và tinh chế và trước bước sulfat hóa, dung dịch chứa xylooligosacarit có tính axit sau bước sulfat hóa (pentosan polysulfat), hoặc tương tự có thể điều chỉnh đến độ pH là 11 hoặc lớn hơn. Trong số các dung dịch này, khi dung dịch chứa xylooligosacarit có tính axit sau bước tách và tinh chế và trước bước sulfat hóa được điều chỉnh đến độ pH 11 hoặc lớn hơn, pentosan polysulfat có chất lượng ổn định và có thể thu được hàm lượng nhóm axetyl giảm, và vị trí mà nhóm axetyl được liên kết cũng có thể được sulfat hóa. Do đó, hiệu quả sulfat hóa, và từ đó hiệu quả sản xuất pentosan polysulfat, có thể tăng cường. Khi dung dịch chứa xylooligosacarit thu được sau bước sulfat hóa (pentosan polysulfat) được điều chỉnh đến độ pH 11 hoặc lớn hơn, bước tinh chế có thể được thực hiện hiệu quả hơn. Dung dịch chứa xylooligosacarit có tính axit hoặc tương tự tốt hơn là dung dịch dạng nước. Dung dịch chứa xylooligosacarit có tính axit trong bản mô tả này cũng có thể dùng để chỉ dung dịch xylooligosacarit có tính axit.

[0084]

Độ pH trong bước khử axetyl tốt hơn là pH 11 đến 14, và tốt hơn nữa là pH 12 đến 13. Dung dịch được tham gia vào bước khử axetyl tốt hơn là duy trì độ pH 11 hoặc lớn hơn trong 0,5 giờ hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là độ pH 11 hoặc lớn hơn trong 1,0 giờ hoặc lớn hơn, còn tốt hơn nữa là độ pH 11 hoặc lớn hơn trong 2,0 giờ hoặc lớn hơn, và đặc biệt tốt hơn là độ pH 11 hoặc lớn hơn trong 3,0 giờ hoặc lớn hơn. Cụ thể là, khi độ pH nhỏ hơn 12, dung dịch tốt hơn là được duy trì trong 1,0 giờ hoặc lớn hơn. Đặc biệt là các điều kiện được ưu tiên hơn có thể là, ví dụ, điều kiện trong đó dung dịch được duy trì ở độ pH 12 đến 13 trong 3 giờ hoặc lớn hơn.

[0085]

Trong khi dung dịch này được duy trì trong khoảng độ pH mô tả bên trên, tốt hơn là dung dịch này được khuấy. Nhiệt độ áp dụng khi dung dịch được duy trì trong khoảng độ pH mô tả bên trên không bị giới hạn cụ thể, tuy nhiên tốt hơn là nhiệt độ

trong phòng.

[0086]

Trong bước khử axetyl, bazơ có thể được thêm vào dung dịch mà tham gia vào bước khử axetyl (dung dịch chứa xylooligosacarit có tính axit hoặc tương tự). Bazơ được thêm vào không bị giới hạn cụ thể, miễn là có thể đạt được độ pH mong muốn. Bazơ này tốt hơn là natri hydroxit.

[0087]

Bước khử axetyl có thể bao gồm bước điều chỉnh độ pH để điều chỉnh độ pH của dung dịch có độ pH lớn hơn hoặc bằng 11 xuống nhỏ hơn độ pH 11, mà là kết quả của việc bổ sung bazơ sau khi được duy trì ở độ pH mô tả bên trên. Trong bước điều chỉnh độ pH, dung dịch này có thể được điều chỉnh đến độ pH, ví dụ, nhỏ hơn hoặc bằng 9, nhỏ hơn hoặc bằng pH 8, nhỏ hơn hoặc bằng pH 7, nhỏ hơn hoặc bằng pH 6, nhỏ hơn hoặc bằng pH 5, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng pH 4. Việc điều chỉnh này có thể được thực hiện bằng cách bổ sung axit. Các ví dụ về axit có thể sử dụng bao gồm hydrochloric axit.

[0088]

Bước khử axetyl tốt hơn là bao gồm bước khử muối được thực hiện sau bước điều chỉnh độ pH. Việc khử muối có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách sử dụng màng thẩm tách hoặc màng NF.

[0089]

Bước khử axetyl hơn nữa có thể bao gồm bước tạo bột sản phẩm thu được cho quá trình xử lý sau.

[0090]

Các bước khác

Bước điều chỉnh trọng lượng phân tử

Phương pháp sản xuất pentosan polysulfat hơn nữa có thể bao gồm bước điều chỉnh trọng lượng phân tử giữa Bước I và Bước II. Khi phương pháp sản xuất pentosan polysulfat bao gồm bước khử axetyl, bước điều chỉnh trọng lượng phân tử này có thể được thực hiện trước hoặc sau bước khử axetyl. Trong bước điều chỉnh trọng lượng phân tử, trọng lượng phân tử của xylooligosacarit có tính axit thu được trong bước I được điều chỉnh. Ví dụ, trong bước điều chỉnh trọng lượng phân tử, trọng lượng phân tử của xylooligosacarit có tính axit có thể làm giảm.

[0091]

Trong bước điều chỉnh trọng lượng phân tử, pentosan polysulfat có trọng lượng phân tử trung bình khối là 1000 hoặc lớn hơn và 5000 hoặc nhỏ hơn có thể thu được bằng cách thực hiện phương pháp, ví dụ, xử lý bằng axit, xử lý bằng kiềm, xử lý bằng enzym, xử lý bằng màng NF, xử lý bằng màng UF, Xử lý bằng màng RO, xử lý bằng cách lọc gel, xử lý bằng than hoạt tính, xử lý bằng cách trao đổi ion, xử lý bằng điện phân, hoặc tương tự. Cũng có thể sử dụng phương pháp thu thập có chọn lọc pentosan polysulfat có trọng lượng phân tử trung bình khối mong muốn bằng cách thực hiện phương pháp xử lý màng hoặc tương tự trong bước điều chỉnh trọng lượng phân tử.

[0092]

Bước tách và tinh chế sau khi điều chỉnh trọng lượng phân tử

Phương pháp sản xuất pentosan polysulfat hơn nữa có thể bao gồm bước tách và tinh chế sau khi điều chỉnh trọng lượng phân tử được thực hiện sau bước điều chỉnh trọng lượng phân tử. Các ví dụ về bước tách và tinh chế sau khi điều chỉnh trọng lượng phân tử này có thể bao gồm lọc gel, xử lý bằng cách trao đổi ion, xử lý bằng màng NF, xử lý bằng màng UF, xử lý bằng màng RO, xử lý bằng điện phân, xử lý bằng than hoạt tính, xử lý bằng dung môi hữu cơ tan trong nước, xử lý bằng phép sắc ký, và tương tự. Khi phương pháp sản xuất bao gồm bước tách và tinh chế sau khi điều chỉnh trọng lượng phân tử như vậy, thì xylooligosacarit có tính axit có trọng lượng phân tử mong muốn thu được trong bước điều chỉnh trọng lượng phân tử có thể thu được một cách chọn lọc, và có thể thu được pentosan polysulfat có sự phân bố trọng lượng phân tử hẹp một cách hiệu quả.

Ví dụ thực hiện sáng chế

[0093]

Các đặc điểm của sáng chế được mô tả dưới đây cụ thể hơn với tham chiếu đến các ví dụ sản xuất. Các chất, lượng sử dụng, tỷ lệ, hàm lượng xử lý, quá trình xử lý, và tương tự được mô tả trong các ví dụ sản xuất dưới đây có thể thay đổi một cách thích hợp miễn là sự thay đổi đó không nằm ngoài tinh thần của sáng chế. Theo đó, phạm vi của sáng chế không được hiểu là bị giới hạn bởi các ví dụ cụ thể dưới đây.

[0094]

Sản xuất xylooligosacarit có tính axit (1)

Năm mươi phần khối lượng nước được bổ sung vào 10 phần khối lượng gỗ vụn (gỗ cứng), và quá trình xử lý bằng nhiệt được thực hiện ở 165°C trong 3 giờ. Hỗn hợp

tạo thành sau đó được phân tách lỏng-rắn bằng cách sử dụng Screw Press (được sản xuất bởi Shinryo Seisakusho: 250 × 1000 SPH-EN), và dịch lọc được thu hồi. Dịch lọc được lọc bằng bộ lọc túi với tốc độ micron là 1µm (được sản xuất bởi ISP Filters). Sau đó 5 phần khối lượng cacbon hoạt tính (PM-SX; được sản xuất bởi Mikura Kasei Kabushiki Kaisha) được bổ sung vào để xử lý dịch lọc ở 50°C trong 2 giờ, hỗn hợp tạo thành này, bao gồm cacbon hoạt tính, còn được lọc thêm bằng bộ lọc gốm với tốc độ micron là 0,2 µm (được sản xuất bởi Nihon Pall Co., Ltd.) để thu hồi dịch lọc trong suốt. Sau khi dịch lọc trong suốt này được cô đặc 20-lần bằng màng thẩm thấu ngược (NTR-7450; được sản xuất bởi Nitto Denko Corporation) để thu được chất lỏng đường đậm đặc, chất lỏng đường đậm đặc này đi qua SV 1,5 thông qua hệ thống nhựa trao đổi ion loại 4 tầng 4 tháp bao gồm nhựa cation mạnh (PK-218; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), nhựa anion yếu (WA30; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), nhựa cation mạnh (PK-218; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), và nhựa anion yếu (WA30; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation). Xylooligosacarit có tính axit từ đó được hấp thụ trên nhựa anion yếu của tháp thứ hai và thứ tư. Sau đó 50mM dung dịch nước natri clorua đi qua tháp thứ hai và thứ tư này ở SV 1,5 để thu hồi dung dịch xylooligosacarit có tính axit. Natri hydroxit được bổ sung vào dung dịch xylooligosacarit có tính axit thu được để đạt độ pH là 13, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ để khử axetyl. Sau khi hydrochloric axit được bổ sung vào dung dịch tạo thành này để đạt độ pH nhỏ hơn 5 và thực hiện khử muối bằng cách sử dụng màng thẩm tách (Spectra/Por 7, màng CE, MWCO 100-500; được sản xuất bởi Spectrum), hỗn hợp tạo thành này được tạo bột sử dụng máy sấy lạnh (được sản xuất bởi EYELA).

[0095]

Sản xuất xylooligosacarit trung tính

Năm mươi phần khối lượng nước được bổ sung vào 10 phần khối lượng gỗ vụn (gỗ cứng), và quá trình xử lý bằng nhiệt được thực hiện ở 165°C trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo thành này sau đó được phân tách lỏng-rắn bằng cách sử dụng Screw Press (được sản xuất bởi Shinryo Seisakusho: 250 × 1000 SPH-EN), và dịch lọc được thu hồi. Dịch lọc còn được lọc thêm bằng bộ lọc túi với tốc độ micron là 1µm (được sản xuất bởi ISP Filters). Sau đó 5 phần khối lượng cacbon hoạt tính (PM-SX; được sản xuất bởi Mikura Kasei Kabushiki Kaisha) được bổ sung vào để xử lý dịch lọc ở 50°C trong 2 giờ, hỗn

hợp tạo thành, bao gồm cacbon hoạt tính, còn được lọc thêm bằng bộ lọc gồm với tốc độ micron là 0,2 μm (được sản xuất bởi Nihon Pall Co., Ltd.) để thu hồi dịch lọc trong suốt. Sau khi dịch lọc trong suốt được cô đặc 20 lần bằng màng thẩm thấu ngược (NTR-7450; được sản xuất bởi Nitto Denko Corporation) để thu được chất lỏng đường đậm đặc, chất lỏng đường đậm đặc này đi qua SV 1,5 nhờ hệ thống nhựa trao đổi ion loại 4 tầng 4 tháp bao gồm nhựa cation mạnh (PK-218; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), nhựa anion yếu (WA30; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), nhựa cation mạnh (PK-218; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), và nhựa anion yếu (WA30; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation) để từ đó thu hồi dung dịch xylooligosacarit trung tính. Natri hydroxit được bổ sung vào dung dịch xylooligosacarit trung tính thu được này để đạt độ pH là 13, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ để khử axetyl. Sau khi hydrochloric axit được bổ sung vào dung dịch thu được để đạt độ pH nhỏ hơn 5, và muối thu được được loại bỏ bằng cách sử dụng màng thẩm tách (Spectra/Por 7, màng CE, MWCO 100-500; được sản xuất bởi Spectrum), hỗn hợp tạo thành được tạo bột sử dụng máy sấy lạnh (được sản xuất bởi EYELA).

[0096]

Sản xuất Pentosan polysulfat Natri

Ví dụ so sánh 1

25mL N,N-dimetylformamit, 12,4g phức chất pyridin lưu huỳnh trioxit, và 1,5g bột xylooligosacarit trung tính được sản xuất bởi phương pháp được mô tả bên trên được cho vào bình tách 100mL, và phản ứng được tiến hành ở 40°C trong 3 giờ. Sau khi làm mát, 500mL etanol được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng thu được. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc, và 30mL nước được bổ sung vào để hòa tan kết tủa trong đó. Dung dịch natri hydroxit được bổ sung vào dung dịch thu được để đạt độ pH là 10. 500mL etanol được bổ sung từng giọt vào dung dịch tạo thành, và kết tủa thu được sau đó được thu gom bằng cách lọc. Sau đó, 30mL nước được bổ sung vào để hòa tan kết tủa trong đó; và cacbon hoạt tính được bổ sung vào dung dịch và khuấy, sau đó lọc. Dịch lọc được cô sử dụng thiết bị bay hơi, và tạo bột sử dụng máy sấy lạnh (được sản xuất bởi EYELA).

[0097]

Ví dụ so sánh 2

Pentosan polysulfat natri thu được theo cách tương tự như trong ví dụ so sánh 1, ngoại trừ là hỗn hợp bao gồm 1,125g bột xylooligosacarit trung tính và 0,375g xylooligosacarit có tính axit (1) được sử dụng thay vì 1,5g bột xylooligosacarit trung tính theo ví dụ so sánh 1.

[0098]

Ví dụ 1

Pentosan polysulfat natri thu được theo cách tương tự như trong ví dụ so sánh 1, ngoại trừ là hỗn hợp bao gồm 0,375g bột xylooligosacarit trung tính và 1,125g xylooligosacarit có tính axit (1) được sử dụng thay vì 1,5g bột xylooligosacarit trung tính trong ví dụ so sánh 1.

[0099]

Ví dụ 2

Pentosan polysulfat natri thu được theo cách tương tự như trong ví dụ so sánh 1, ngoại trừ là 1,5g xylooligosacarit có tính axit (1) được sử dụng thay vì 1,5g bột xylooligosacarit trung tính theo ví dụ so sánh 1.

[0100]

Giá trị các đặc tính vật lý

Hàm lượng axit uronic, trọng lượng phân tử trung bình, và hàm lượng lưu huỳnh của pentosan polysulfat của các ví dụ 1 và 2, và Ví dụ so sánh 1 và 2 được đo như sau.

Hàm lượng axit uronic

Khoảng 10mg pentosan polysulfat natri thu được trong mỗi trong các ví dụ và Ví dụ so sánh được đo trọng lượng và được hòa tan trong nước cất để tạo thể tích chính xác là 25mL. 1mL của mỗi dung dịch được cho vào ống thử nghiệm. Trong khi dung dịch này được làm mát trong nước đá, 5mL dung dịch chứa 0,025M natri tetraborat trong sulfuric axit được bổ sung vào và trộn lẫn, và hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt trong bồn nước trong 10 phút. Ngay sau khi gia nhiệt, hỗn hợp tạo thành được làm mát bằng đá, và 0,2mL chất carbazol được bổ sung vào và trộn lẫn. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt trong bồn nước trong 15 phút, và sau đó làm mát để thu được dung dịch mẫu. Một cách riêng biệt, dung dịch gốc axit glucuronic chuẩn có nồng độ 10 đến 100 $\mu\text{g/mL}$ được điều chế và tham vào vào quá trình tương tự như trên để thu được dung dịch chuẩn. 1mL nước cất cũng được tham vào vào quá trình tương tự, và chất lỏng tạo thành được dùng làm đối chứng. Đo độ hấp thụ ở bước sóng 530nm. Đường cong hiệu chuẩn được tạo ra

từ độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, và lượng axit glucuronic (g) trong các ví dụ và Ví dụ so sánh được xác định. Hàm lượng axit uronic (% khối lượng) được tính theo công thức dưới đây. Khi giá trị định lượng âm, giá trị này được xem là 0%.

Hàm lượng axit uronic (% khối lượng) = Lượng axit glucuronic (μg)/(lượng pentosan polysulfat natri được đo $\times 1/25$)/10

[0101]

Hàm lượng lưu huỳnh

Hàm lượng lưu huỳnh được đo theo phương pháp đốt bình oxy được mô tả trong được điển Nhật Bản.

Trọng lượng phân tử trung bình

Trọng lượng phân tử trung bình khối (M_w) của pentosan polysulfat theo sáng chế có thể được xác định bằng GPC (sắc ký thẩm thấu gel). YMC-Pack Diol-300 và YMC-Pack Diol-60 (cả hai được sản xuất bởi YMC) được nối với nhau có thể được sử dụng làm cột GPC. GPC được thực hiện, ví dụ, trong điều kiện sau.

Dung dịch rửa giải: 25mM kali dihydro phosphat /25mM dikali hydro phosphat/50mM kali clorua

Tốc độ dòng: 0,7 mL/phút

Nhiệt độ đo: 40°C

Máy dò: máy dò chỉ số khúc xạ

[0102]

Hoạt tính ức chế để ức chế liên kết giữa FGF-2 và heparan sulfat

10mg pentosan polysulfat của mỗi trong các ví dụ và Ví dụ so sánh được hòa tan trong 10mL nước muối. Dung dịch tạo thành được trộn với heparan sulfat được biotin hóa, và khuấy ở 37°C trong 15 phút. Mẫu thu được bằng cách chỉ trộn nước muối với heparan sulfat được biotin hóa cũng được điều chế làm bán thành phẩm. Những dung dịch này được bổ sung vào đĩa cố định FGF-2, và đĩa này được khuấy ở 37°C trong 15 phút. Sau khi dung dịch được loại bỏ và các lỗ trên đĩa được rửa bằng 0,1% Tween 20/PBS ba lần, dung dịch avidin-HRP được bổ sung vào, và đĩa này được khuấy ở 37°C trong 15 phút. Sau khi dung dịch được loại bỏ và các lỗ trên đĩa được rửa bằng 0,1% Tween 20/PBS ba lần, chất nền cho HRP được bổ sung vào tạo màu ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 5 phút. Sau khi bổ sung dung dịch dừng phản ứng vào và khuấy, đo độ hấp thụ ở bước sóng 450 nm (A_{450} nm). Tỷ lệ ức chế được tính theo công thức.

Tỉ lệ ức chế (%) = (A450 nm (bán thành phẩm) - A450 nm (pentosan polysulfat)) / A450 nm (bán thành phẩm).

Heparan sulfat được biotin hóa, đĩa cố định FGF-2, dung dịch avidin-HRP, và chất nền HRP được sử dụng là những chất được bao gồm trong Heparan Degrading Enzyme Assay Kit (Takara Bio Inc.). Tween 20, PBS, và dung dịch dừng phản ứng được sử dụng là dung dịch bao gồm trong dung dịch rửa và làm dừng phản ứng (Wash và Stop Solution) cho ELISA mà không có axit sulfuric (Takara Bio Inc.).

Bảng 1 và Fig.1 thể hiện kết quả.

[0103]

Bảng 1

	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ 1	Ví dụ 2
Hàm lượng axit uronic (% khối lượng)	0,00	1,64	7,94	12,61
Trọng lượng phân tử trung bình	2053	2168	2487	2781
Hàm lượng lưu huỳnh (% khối lượng)	15,34	15,09	14,33	13,28
Tỉ lệ ức chế FGF (%)	81,8	90,8	94,5	95,4

[0104]

Kết quả trong bảng 1 và Fig.1 thể hiện rằng pentosan polysulfat natri có hàm lượng axit uronic từ 7,0% khối lượng đến 15,0% khối lượng có tỉ lệ ức chế FGF cao.

[0105]

Sản xuất xylooligosacarit có tính axit (2)

Năm mươi phần khối lượng nước được bổ sung vào 10 phần khối lượng gỗ vụn (gỗ cứng), và quá trình xử lý bằng nhiệt được thực hiện ở 165°C trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo thành sau đó được phân tách lỏng-rắn bằng cách sử dụng Screw Press (được sản xuất bởi Shinryo Seisakusho: 250 x 1000 SPH-EN), và dịch lọc được thu hồi. Dịch lọc còn được lọc thêm bằng bộ lọc túi với tốc độ micron là 1 µm (được sản xuất bởi ISP Filters).

Sau khi 5 phần khối lượng cacbon hoạt tính (PM-SX; được sản xuất bởi Mikura Kasei Kabushiki Kaisha) được bổ sung vào để xử lý dịch lọc ở 50°C trong 2 giờ, hỗn hợp tạo thành, bao gồm cacbon hoạt tính, còn được lọc thêm bằng bộ lọc gồm với tốc độ micron là 0,2 μm (được sản xuất bởi Nihon Pall Co., Ltd.) để thu hồi dịch lọc trong suốt. Sau khi dịch lọc trong suốt được cô đặc 20 lần bằng màng thẩm thấu ngược (NTR-7450; được sản xuất bởi Nitto Denko Corporation) để thu được chất lỏng đường đậm đặc, chất lỏng đường đậm đặc này đi qua SV 1,5 qua hệ thống nhựa trao đổi ion loại 4 tầng 4 tháp bao gồm nhựa cation mạnh (PK-218; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), nhựa anion yếu (WA30; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), nhựa cation mạnh (PK-218; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation), và nhựa anion yếu (WA30; được sản xuất bởi Mitsubishi Chemical Corporation). Xylooligosacarit có tính axit từ đó được hấp thụ trên nhựa anion yếu của tháp thứ hai và thứ tư. 50mM dung dịch nước natri clorua sau đó được cho đi qua tháp thứ hai và thứ tư ở SV 1,5 để thu hồi dung dịch xylooligosacarit có tính axit. Dung dịch xylooligosacarit có tính axit thu được được tạo bột sử dụng máy sấy lạnh (được sản xuất bởi EYELA).

[0106]

Sản xuất xylooligosacarit có tính axit (3)

Xylooligosacarit có tính axit (3) thu được theo cách tương tự như trong quá trình sản xuất xylooligosacarit có tính axit (1), ngoại trừ là quá trình khử axetyl được thực hiện ở độ pH 11 trong 1 giờ.

[0107]

Sản xuất xylooligosacarit có tính axit (4)

Xylooligosacarit có tính axit (4) thu được theo cách tương tự như trong quá trình sản xuất xylooligosacarit có tính axit (1), ngoại trừ là quá trình khử axetyl được thực hiện ở độ pH 11 trong 2 giờ.

[0108]

Sản xuất xylooligosacarit có tính axit (5)

Xylooligosacarit có tính axit (5) thu được theo cách tương tự như trong quá trình sản xuất xylooligosacarit có tính axit (1), ngoại trừ là quá trình khử axetyl được thực hiện ở độ pH 12 trong 1 giờ.

[0109]

Sản xuất pentosan polysulfat natri 2

Ví dụ so sánh 3

Pentosan polysulfat natri thu được theo cách tương tự như trong ví dụ so sánh 1, ngoại trừ là 1,5g bột xylooligosacarit có tính axit (2) được sử dụng thay vì 1,5g bột xylooligosacarit trung tính theo ví dụ so sánh 1.

[0110]

Các ví dụ 3 đến 5

Pentosan polysulfat natri của mỗi trong các ví dụ 3 đến 5 thu được theo cách tương tự như trong ví dụ so sánh 1, ngoại trừ là 1,5g xylooligosacarit có tính axit (3) đến (5) được sử dụng thay vì 1,5g bột xylooligosacarit trung tính theo ví dụ so sánh 1.

[0111]

Các đặc tính vật lý và hoạt tính ức chế để ức chế liên kết giữa FGF-2 và heparan sulfat

Hàm lượng axit uronic và trọng lượng phân tử trung bình của pentosan polysulfat trong các ví dụ 3 đến 5 và ví dụ so sánh 3 được xác định theo cách tương tự như trong ví dụ 1. Hàm lượng nhóm axetyl của pentosan polysulfat của Các ví dụ 2 đến 5 và Ví dụ so sánh 3 được xác định theo cách dưới đây.

35mg natri 3-(trimetylsilyl)propionat-2,2,3,3-d₄ (được sản xuất bởi Isotec Corporation) được hòa tan trong nước nặng (được sản xuất bởi Kanto Kagaku). Sử dụng bình đo 25mL, dung dịch được pha loãng để điều chế dung dịch nội chuẩn. Pentosan polysulfat natri thu được trong mỗi trong các ví dụ và Ví dụ so sánh được đo trọng lượng (30 mg) và được hòa tan trong 1mL dung dịch nội chuẩn để điều chế dung dịch để đo NMR. Dung dịch thu được được chuyển vào ống mẫu NMR (được sản xuất bởi Kanto Kagaku), và tiến hành đo ¹H-NMR sử dụng FT-NMR (JNM-LA400; được sản xuất bởi JEOL Ltd.). Hàm lượng nhóm axetyl được tính từ tỉ lệ tích phân của đỉnh đối với nhóm trimetylsilyl của chất nội chuẩn và đỉnh đối với nhóm axetyl của pentosan polysulfat natri.

Hàm lượng axit uronic, trọng lượng phân tử trung bình, và hoạt tính ức chế để ức chế liên kết giữa FGF-2 và heparan sulfat, của pentosan polysulfat của các ví dụ 2 đến 5 và Ví dụ so sánh 3 được xác định theo cách tương tự như trong ví dụ 1. Bảng 2 và Fig.2 thể hiện kết quả.

[0112]

Bảng 2

	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 2
Trọng lượng phân tử trung bình	2211	2356	2325	2129	2781
Hàm lượng axit uronic (% khối lượng)	11,03	11,40	11,42	10,83	12,61
Hàm lượng nhóm axetyl (% khối lượng)	2,74	1,62	0,87	0,22	0,00
Tỉ lệ ức chế FGF (%)	87,8	94,4	92,2	91,0	95,4

[0113]

Độ ổn định khi bảo quản

Pentosan polysulfat natri của mỗi trong các ví dụ 2 và 4 và ví dụ so sánh 3 được hòa tan trong nước tinh khiết đạt nồng độ 100 mg/mL, và dung dịch tạo thành được đóng kín trong lọ có nắp vặn. Các đặc tính của mỗi dung dịch sau khi bảo quản ở 40°C trong 1 tuần và 2 tuần được xác nhận bằng mắt thường.

[0114]

Bảng 3

		Ví dụ 2	Ví dụ 4	Ví dụ so sánh 3
Hàm lượng nhóm axetyl (% khối lượng)		0,00%	0,87%	2,74%
Đặc tính của dung dịch	Ban đầu	Trong suốt không màu	Trong suốt không màu	Trong suốt không màu
	40°C, 1 tuần	Trong suốt không màu	Trong suốt không màu	Màu vàng nhạt trong suốt
	40°C, 2 tuần	Màu vàng nhạt trong suốt	Màu vàng nhạt trong suốt	Màu vàng trong suốt

[0115]

Kết quả trong bảng 2 và Fig.2 thể hiện rằng bất kỳ pentosan polysulfat natri có hàm lượng nhóm axetyl nhỏ hơn 2,0% có tỉ lệ ức chế FGF lớn hơn 90%, do đó có tỉ lệ ức chế cao. Bảng 3 thể hiện là khi dung dịch nước pentosan polysulfat natri có hàm lượng nhóm axetyl thấp được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng hoặc cao hơn, thì khó

tạo màu, và dung dịch ổn định cao.

[0116]

Hoạt tính đệm pH của pentosan polysulfat

100mg pentosan polysulfat thu được trong mỗi trong các ví dụ 1 và 2 và Ví dụ so sánh 1 và 2 được hòa tan trong nước để có tổng thể tích chính xác là 100 mL. Dung dịch này được điều chỉnh đến độ pH 10 sử dụng dung dịch nước natri hydroxit 0,01N (được sản xuất bởi Kanto Kagaku) bằng bộ chuẩn độ tự động (được sản xuất bởi DKK Toa Corporation). Sau đó phép chuẩn độ được thực hiện sử dụng dung dịch nước hydrochloric axit 0,01N (được sản xuất bởi Kanto Kagaku) bằng bộ chuẩn độ tự động. Lượng dung dịch nước hydrochloric axit 0,01N cần thiết để điều chỉnh độ pH của dung dịch pentosan polysulfat từ pH 6 đến pH 4 được tính toán.

Fig.3 thể hiện kết quả.

Kết quả của Fig.3 thể hiện rõ ràng rằng pentosan polysulfat của các ví dụ thể hiện hoạt tính đệm cao để duy trì độ pH trong khoảng pH 4 đến pH 6.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Pentosan polysulfat có hàm lượng axit uronic từ 7,0% khối lượng đến 15,0% khối lượng, và hàm lượng nhóm axetyl từ 0% khối lượng đến 2,0% khối lượng;

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó.

2. Pentosan polysulfat theo điểm 1, trong đó pentosan polysulfat này có hàm lượng axit uronic từ 7,5% khối lượng đến 13,0% khối lượng;

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó.

3. Pentosan polysulfat theo điểm 1 hoặc 2, trong đó pentosan polysulfat này có trọng lượng phân tử trung bình khối là 5000 hoặc nhỏ hơn;

muối được dụng của nó; hoặc

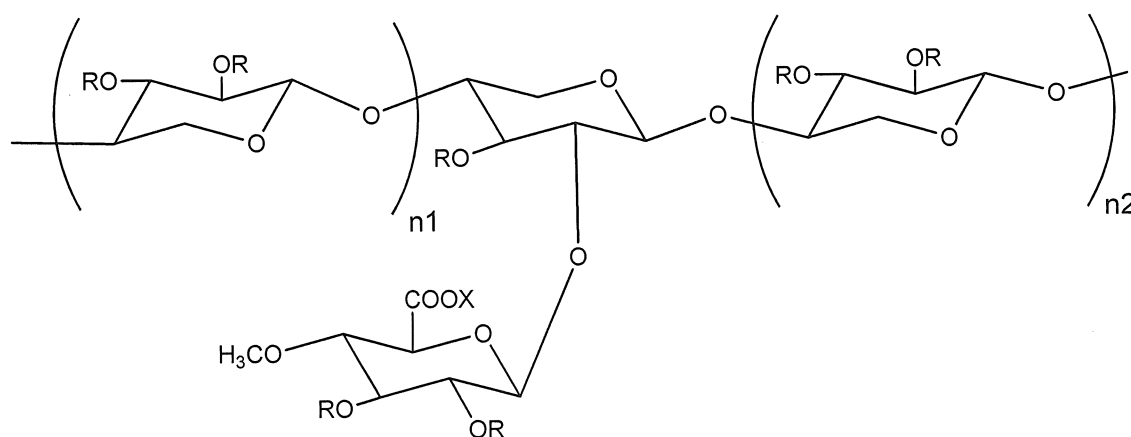
solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó.

4. Pentosan polysulfat theo điểm 3, trong đó pentosan polysulfat này có hàm lượng nhóm axetyl là 0 đến 0,3% khối lượng;

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó.

5. Pentosan polysulfat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó pentosan polysulfat này có cấu tạo được thể hiện bởi công thức II:



Công thức II

trong đó mỗi R độc lập là nguyên tử hydro, $-\text{COCH}_3$, hoặc $-\text{SO}_3\text{X}^1$, và ít nhất một R trong phân tử là $-\text{SO}_3\text{X}^1$, trong đó X^1 là nguyên tử hydro hoặc kim loại có hóa trị một hoặc hóa trị hai;

X là nguyên tử hydro hoặc kim loại có hóa trị một hoặc hóa trị hai; và

mỗi n_1 và n_2 độc lập là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 0 và nhỏ hơn hoặc bằng 30, và ít nhất một trong số n_1 và n_2 là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 1;

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó.

6. Pentosan polysulfat theo điểm 5, trong đó mỗi R độc lập là nguyên tử hydro hoặc $-\text{SO}_3\text{X}$;

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó.

7. Pentosan polysulfat theo điểm 5 hoặc 6, trong đó X là natri;

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó.

8. Thuốc chứa pentosan polysulfat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7;

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

9. Thuốc chứa pentosan polysulfat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7;

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, mà được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh do sự gia tăng bất thường chức năng của FGF-2 gây ra.

10. Thuốc chứa pentosan polysulfat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7;

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, mà được sử dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư, bệnh tự miễn, bệnh dị ứng, bệnh viêm, loạn sản tim, loạn sản mạch máu, hoặc loạn sản xương.

11. Thuốc chứa pentosan polysulfat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7;

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, mà được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm bàng quang hoặc bệnh viêm khớp.

12. Thuốc theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 11, mà là chế phẩm tiêm.

13. Dung dịch đệm pH chứa

pentosan polysulfat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7;

muối được dụng của nó; hoặc

solvat được dụng của pentosan polysulfat này hoặc của muối được dụng của nó.

1/2

Fig. 1

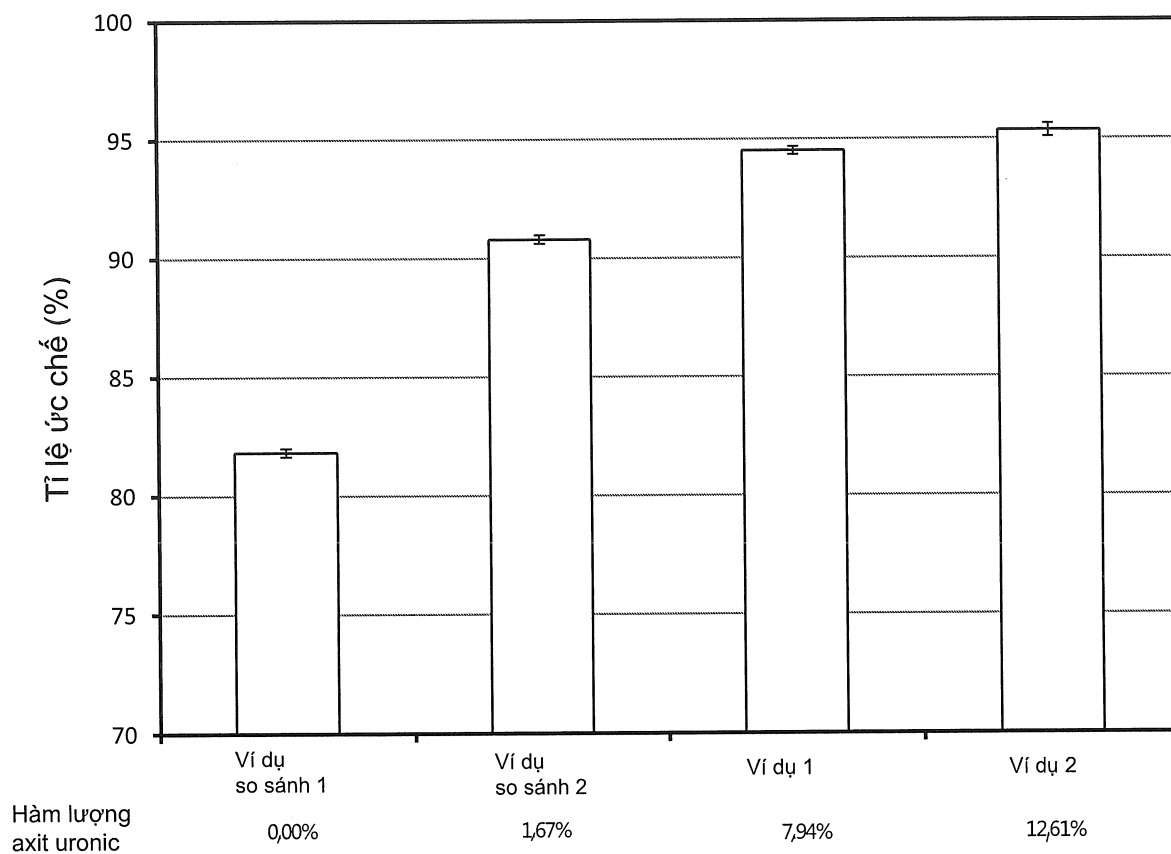
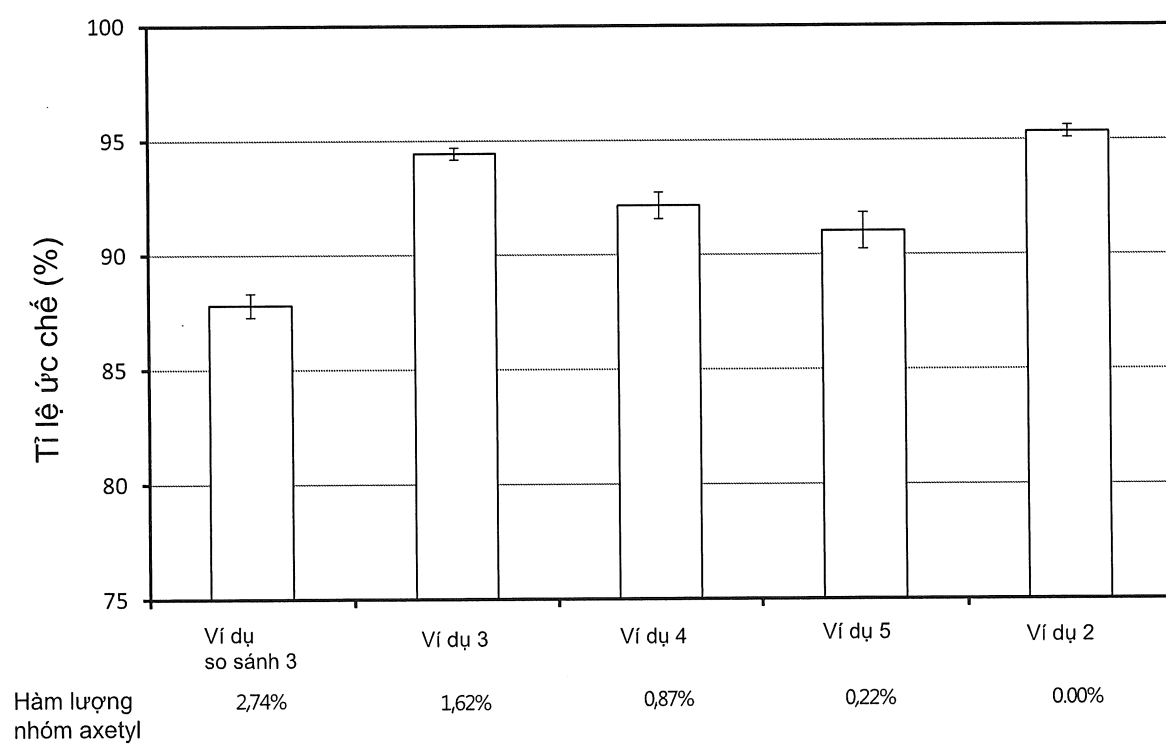


Fig. 2



2/2

Fig. 3

