

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 772173 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 772173

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
A61K 31/70

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 12.07.1977

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 12.07.1977

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 13.01.1978

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

12.07.1976 US 704585

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • American Cyanamid Company, One Cyanamid Plaza, Wayne, NJ 07470-8426, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Nair, Vijay Gopalan, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Joseph, Joseph Peter, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Bernstein, S., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Polygalaktosido- sukroosipoly(H)-sulfaattisuolat

Polygalaktosido- sukrospoly(H)-sulfatsalter

American Cyanamid Company, Wayne, New Jersey, Yhdysvallat

Ks
uusia
vaatimuksia → Polygalaktosido-sukroosipoly(H)-sulfaattisuolat - Polygalaktosido-sukrospoly(H)-sulfatsalter

Tämä keksintö perustuu käsitteeseen määrätystä polygalaktosido-sukroosipoly(H)-sulfaatista ja siitä peräisin olevien suolojen uusista yhdisteistä ja näiden käytöstä lämmiveristen eläinten komplementti-inhibiittoreina.

Sellaiset galaktosidosukroosit kuten raffinoosi, stakyoosi, verbaskoosi ja ajugoosi ovat hyvin tunnettuja. Lisäksi stakyoosimono- ja trisulfaatit ovat tunnettuja, mutta tällaisille sulfaateille ei ole keksitty mitään käyttöä, J. Pharm. Soc. Japan, 87: 1052-1056 (1967). Yllä mainitun japanilaisen julkaisun mukaan valmistetun stakyoositrisulfaatin komplementtiaktiviteetti on testattu käyttämällä tässä esityksessä kuvattuja kokeita ja sen on havaittu olevan ilman komplementtia inhiboivaa aktiviteettia. Joidenkin sulfatoitujen polysakkaridien on selostettu omaavan komplementtia inhiboivaa aktiviteettia, esim. hepariinin,

J. Infect. Dis., 44: 250-253 (1929), karrageeninin, Immunology, 8: 291 (1965); ja pentosanpolysulfoesterin, Chemical Abstracts, 75: 33179s (1971).

2 Ei kuitenkaan tunneta mitään tapaa, joka tekisi tämän keksinnön galaktosidosukroosipolysulfaattisuolojen komplementäärisen aktiviteetin tunnetuksi.

Termillä "komplementti" tarkoitetaan kehon nesteissä olevien proteiinien ^{Kompleksi} ~~moninaista~~ ryhmää, joka, toimiessaan yhdessä ^{vasta-ainetta} ~~antibodien~~ tai muiden tekijöiden kanssa, näyttää tärkeää osaa ^{biologisen} ~~immunisten~~, ^{reun-} ~~allergisten~~, immunokemiallisten ja/tai immunopatologisten reaktioiden välittäjinä. Reaktiot, joissa komplementti on mukana, tapahtuu ^{ver-} ~~veren~~ seerumissa tai muissa elimistön nesteissä ja niinpä näitä reaktioita pidetään humoraalisina reaktioina.

Ihmisen veren komplementtijärjestelmässä ^{tunnetaan} ~~on~~ tällä hetkellä yli 11 proteiinia. Näitä komplementtiproteiineja merkitään kirjaimella C ja numerolla: C1, C2, C3 jne. C9:ään asti. Komplementtiproteiini C1 on oikeastaan yhdistelmä alayksiköistä, joita merkitään merkeillä Clq,Clr ja Cls. Komplementtiproteiineille annetut numerot viittaavat sekvenssiin, jossa ne tulevat aktiivisiksi, poikkeuksena komplementtiproteiini C4, joka reagoi C1:n jälkeen ja ennen C2:ta. Komplementtijärjestelmän proteiinien numerotunnukset on annettu ennen kuin reagointisekvenssiä vielä täysin ymmärrettiin. Yksityiskohtaisempi selvitys komplementtijärjestelmästä ja sen osuudesta kehon toimintoihin on löydettävissä esim. seuraavista esityksistä: Bull. World Health Org., 39, 935-938 (1968); Scientific American, 229, (n:o 5), 54-66 (1973); Harvey Lectures, 66, 75-104 (1972); The New England Journal of Medicine, 287, 489-495; 545-549; 592-596; 642-646 (1972); The Johns Hopkins Med. J., 128, 57-74 (1971); ja Federation Proceedings, 32, 134-137 (1973).

Komplementtijärjestelmän voidaan katsoa koostuvan kolmesta alajärjestelmästä: 1) tunnistusyksikkö (Clq) ^{tyy} ~~mikä tekee järjestelmälle mahdoll-~~ ^{vasta-aine} ~~iseksi yhdistyä~~ ~~antibodimolekyyleihin~~, jotka ovat löytäneet vieraan tunkeutujan, 2) aktivaatioyksikkö (Clr, Cls, C2, C4, C3), ^{lähe-} ~~joka~~ valmistaa tilan ^{naapurimembraanille} ~~naapurimembraanille~~; ja 3) hyökkäysyksikkö (C5, C6, C7, C8 ja C9), ^{joka} ~~joka~~ tekee membraaniin "reiän". Membraanihyökkäysyksikkö on epäspesifinen: se tuhoaa tunkeutajat vain siksi, että se on kehittynyt niiden läheisyydessä. Jotta isännän omat solut eivät vahingoittuisi, sen aktiviteetin on oltava ajallisesti rajoitettu. Tämä rajoittuminen tapahtuu osaksi aktivoidun komplementin spontaanin tuhoutumisen avulla ja osaksi

inhibiittoreiden ja tuhoavien entsyymien ^{avulla} osallistumisella. Komplementin kontrolli ei kuitenkaan ole täydellinen ja on aikoja, jolloin isännän solut kärsivät vahinkoa. Immunitetti on siksi kaksiteräinen miekka.

Komplementtijärjestelmän aktivoituminen kiihdyttää myös veren hyytymistä. Tämä toiminta johtuu komplementin välityksellä tapahtuvasta hyytymistekijän vapautumisesta verihiutaleista. Biologisesti aktiiviset komplementtiosat ja seokset voivat joutua mukaan reaktioihin, jotka vahingoittavat isännän soluja ja nämä patogeeniset reaktiot voivat johtaa immuunikompleksisiin sairauksiin. Esimerkiksi joissakin munuaissairauksien muodoissa komplementti vahingoittaa munuaisen perusmembraania, joka johtuu proteiinin joutumiseen verestä virtsaan. Hajapesäkkeinen lupus erythematosus kuuluu tähän luokkaan: sen oireisiin kuuluu nephritis, sisäisiä vammoja ja ihottumia. Tetanuksen tai diphterian hoito antamalla ruiskeena suuria määriä antitoksiineja johtaa toisinaan seerumisairauteen, immuunikompleksiseen tautiin. Kuten hajapesäkkeinen lupus erythematosus, se on ^{auto}itseimmuuni tauti, jossa taudin oireet johtuvat isännän kudoksissa olevan immuunijärjestelmän patologisista vaikutuksista. Kaiken kaikkiaan komplementtijärjestelmän on osoitettu olevan tekemisissä tulehtumisen, hyytymisen, ^{fibrinolyyysin}rihma-~~aineen~~ liukenemisen, ^{vasta-aine}antibodi-antigeenireaktioiden ja muiden aineenvaihduntatoimintojen kanssa.

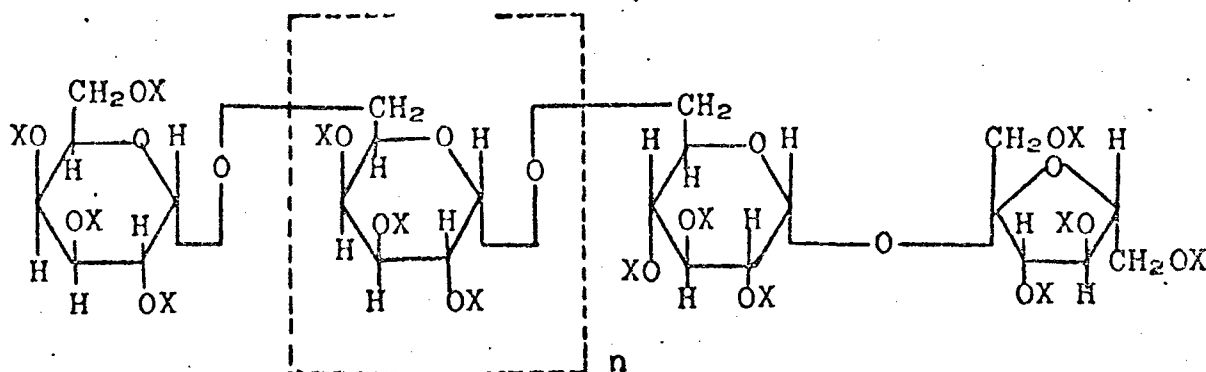
^{vasta-aine}Antibodi-antigeeniyhdistelmien läsnäollessa komplementtiproteiinit joutuvat reaktisarjaan, joka saattaa johtaa peruuttamattomiin membraanivahinkoihin, jos ne tapahtuvat biologisten membraanien läheisyydessä. Niinpä, samalla, kun komplementti muodostaa osan kehon puolustusmekanismia infektiota vastaan, se myös johtaa tulehtumiseen ja kudoksen vahingoittumiseen immunopatologisessa prosessissa. Määrättyjen komplementtiproteiinien luonteesta sekä esityksistä, jotka koskevat komplementin tapaa sitoa biologisia membraaneja ja tapaa millä komplementti vaikuttaa membraanin vahingoittumiseen, on tehty selvitys Annual Review in Biochemistryssä, 38, 389 (1969).

On selvitetty, että tunnettuja komplementti-inhibiittoreita, kuten ⁿⁱepsilon-aminokaprohappoa, Suramin Natriumia ja traneksaamihappoa on käytetty menestyksellisesti hoidettaessa perinnöllistä verisuonihäiriöpöhöä, tautia, joka johtuu peritystä aktivoituneen ensimmäisen seerumi-inhibiittorin komponentin puutteellisesta tai virheellisestä toiminnasta (C1 inhibiittorin), The New England Journal of Medicine, 286, 808-812 (1972);

Allergol, Et. Immunopath, II, 163-168 (1974); ja J. Allergy Clin. Immunol., 53, n:o 5, 298-302 (1974).

Nyt on keksitty, että määrätty polygalaktosidosukroosipoly(H-)sulfaattisuolat ^{vaikutavat} ~~ovat vuorovaikutuksessa~~ ^{an} komplementtireaktisarjassa, sen kautta inhiboiden kehon nesteissä olevaa komplementtiaktiiviteettia.

Tämä keksintö koskee erityisesti kaikkia farmaseuttisesti hyväksyttäviä polygalaktosidosukroosipoly(H-)sulfaattisuoloja, joilla on seuraavan kaavan mukaista komplementtia inhiboivaa vaikutusta:



jossa X on $-\text{SO}_3\text{R}$; R on vety, alkalinen metalli, maa-alkalimetalli ja amiinit, kuten ammoniakki ja korvattu ammoniakki, joka on valittu trialkylamiineja (C1-C6), piperidineja, pyratsiineja, sykloalkanolamiineja (C3-C6), alkanolamiineja (C1-C6) sisältävästä ryhmästä ja n on 0-7. Esimerkiksi, kun n = 0, raffinoosi; n = 1, stakyoosi, n = 2, verbaskoosi ja n = 3, ajugoosi. Kyseisen keksinnön komponentit ovat täysin sulfatoituja ja se käsittää vain täysin sulfatoidut komponentit.

ks muuttam.

Tyypillisiä tämän keksinnön piiriin kuuluvia polygalaktosidosukroosipoly(H-)sulfaattisuoloja ovat esim. raffinoosipoly(H-)sulfaattitrietyyliaminisuola, raffinoosipoly(H-)sulfaattitrimetyyliaminisuola, raffinoosipoly(H-)sulfaattinatriumsuola, stakyoosipoly(H-)sulfaattitrimetyyliaminisuola, stakyoosipoly(H-)sulfaattinatriumsuola, verbaskoosipoly(H-)sulfaattinatriumsuola, verbaskoosipoly(H-)sulfaattitrimetyyliaminisuola, verbaskoosipoly(H-)sulfaattitrietyyliaminisuola, ajugoosipoly(H-)sulfaattinatriumsuola, ajugoosipoly(H-)sulfaattitrimetyyliaminisuola ja ajugoosipoly(H-)sulfaattitrietyyliaminisuola.

pn 8

Tämä keksintö koskee myös tapaa inhiboida komplementtijärjestelmää kehon nesteissä, joihin kuuluvat veriseerumi, jossa on kehon nesteen

komplementti, joka on altis apolygalaktosidosukroosipoly(H-)sulfaattisuo-
lamäärän komplementtia inhiboivalle toiminnalle. Yksi tämän keksinnön
käyttötavoista on tapa inhiboida lämmilverisen eläimen komplementtijär-
jestelmää, minkä mukaan sanotulle eläimelle annetaan sisäisesti vaikutta-
va määrä komplementtia inhiboivaa polygalaktosidosukroosipoly(H-)sulfaat-
tisuolaa. Kehon neste voi sisältää verta, plasmaa, seerumia, nivelvoidet-
ta, selkäydinnestettä tai patologisia nestekeräytymiä kuten keuhkopussin
nestetihkua jne.

Tämän keksinnön polygalaktosidosukroosipoly(H-)sulfaattisuoloja
voidaan käyttää kehon nesteiden komplementti-inhibiittoreina ja tällai-
sina niitä voidaan käyttää parantamaan tai estämään sellaisia patologisia
reaktioita, jotka vaativat komplementin toimintaa ja hoitamaan lämminke-
risiä eläimiä, joilla on sellaisia tauteja kuten nivelreuma, elimistöpe-
räinen punahukka, ^{eräitä} jonkinlaiset munuaistulehdukset, jonkinlaiset autoal-
lergiset punasoluja hajottavat anemiat, jonkinlaiset verihäiriöt
ja jonkinlaiset suonitulehdukset. Polygalaktosidosukroosipoly(H-)sulfaat-
tisuoloja voidaan myös käyttää sellaisten lämminke-
toon, joilla on ^{muuta kuin} ~~ei~~ immunologisia tauteja, kuten kohtauksittainen yöllinen
hemoglobiinivirtsaisuus, perinnöllinen verisuonihäiriöpöhö (kuten Suramin
Natrium jne.) ja tulehdustilat, jotka ovat ^{syntyneet} johtuneet bakteeri- tai lyso-
somiensyymien vaikutuksesta sopiviin komplementtikomponentteihin, kuten
esim. tulehdus, joka on sepelvaltimontukkeuman seurauksena. Ne voivat ol-
la myös avuksi eliminsiirron hyljinnän hoidossa ja veriviljelmä- ja kul-
jetusvälineinä.

Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan valmistaa alla kuvatulla tavalla.

Sulfatointi

Menetelmä (A)

Sopivan polygalaktosidosukroosin ja halutun amini-rikkiyhdisteen,
esim. trietyyliamini-rikkitrioksidi -yhdisteen ^{seps} ~~sekoitus~~ kuivassa dimetyy-
liformamidissa kuumennetaan noin 50-90°C:n lämpötilaan 20-24 tunnin ajak-
si. Liuos jäähdytetään ja lisätään asetonia. Liuotin dekantoidaan erote-
tusta tuotteesta ja uuden puhdistamisen jälkeen se liuotetaan metyleeni-
kloridiin ja ^{halkutetaan} ~~höyrytetään~~ ^{kuivataan} tyhjiössä.

Menetelmä (B)

Määrä sopiva polygalaktosidosukroosia lisätään hämmentäen sopivaan aminirikkiyhdiste-liuokseen esim. trimetyyliaminirikkitrioksidiyhdisteeseen, jota pidetään 65-75°C:ssa. Tuotteen ^{erokke}separoiduttua hämmentäminen ^{lo-}petetaan ja kuumentamista jatketaan 20-24 tunnin ^{tiä}ajan. Jäähdytyksen jälkeen liuos dekantoidaan ja suoritetaan uusi puhdistus dimetyyliformamidilla, jonka jälkeen ^{hienonnetaan}hienonnetaan absoluuttisella etyylialkoholilla. Tuote kootaan suodattamalla ja pestään absoluuttisella alkoholilla, ^{siis}jonka jälkeen ^{lopun tuote}vedettömällä dietyylieetterillä ja sitten kuivataan.

Alkaliset suolat ja maa-alkalimetallisuolat

Sopiva, esim. trietyyli- tai trimetyyliammoniakkisuola sopivasta polygalaktosidosukroosista liuotetaan veteen ja ^{saadaan}pannaan reagoimaan 30 % vesiliuokseen, ^{n. kanssa}jossa ^{alkalista}alkalista tai maa-alkalimetalleja, kuten natriumasetaattia tai kalsiumasetaattia, ^{n. kanssa}lisätään absoluuttista etyylialkoholia, jotta voitaisiin varmistua tuotteen täydellisestä saostumisesta, minkä jälkeen tuote vielä puhdistetaan absoluuttisella etanolilla. Saostaminen toistetaan ja puhdistaminen absoluuttisella etanolilla ja vedettömällä dietyylieetterillä antaa toivotun tuotteen, mikä kuivataan.

Seuraavat esimerkit valaisivat yksityiskohtaisesti tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta ja muodostumista.

Esimerkki 1

Raffinoosipoly(H-)sulfaattitrietyylamiinisuola

Seos, jossa on 750 mg raffinoosipentahydraattia ja 3,5 g trietyyliaminirikkitrioksidiyhdistettä liuotetaan 10 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia hämmentäen 50-55°C:ssa 24 tunnin ajan. Liuos jäähdytetään ympäristön lämpötilaan ja suuri määrä asetonia (n. 150 ml) lisätään siihen ^{separ-}saadaan paksu kumimainen aine. Asetoni dekantoidaan pois ja tuote hienonnetaan asetonilla useita kertoja ^{liuottimen}dekantoimiseksi. Tuote liuotetaan lopuksi metyleenikloridiin ja sitten ^{hajutetaan}höyrytetään tyhjiössä. Käytetään korkeanasteista tyhjiötä, jotta saataisiin poistetuksi viimeisetkin liuoksen jäänteet värittömästä, paksusta kumimaisesta tuotteesta, joka on ^{haluttu otikon mukainen}esimerkin tuote.

Esimerkki 2

Raffinoosipoly(H-)sulfaattitrimetyylaminisuola

3,78 g:n annos raffinoosia lisätään hämmentäen trimetyyliaminirik-

kioksidihydristeeseen, joka on 150 ml:ssa kuivaa dimetyylformamidia ja pidetään 75°C:ssa. Muutaman minuutin kuluessa sokeri liukenee ja kirkas liuos kuumennetaan 75°C:seen 24 tunnin ajaksi, väritön paksu, kumimainen aine ^{erottuu} separoituu tänä aikana. Sitten seos jäähdytetään ja dimetyylformamidia dekantoidaan pois. Tuote hienonnetaan lisäämällä dimetyylformamidia ja tämä liuotin dekantoidaan pois. Kumimainen aine hienonnetaan sitten absoluuttisella etyylialkoholilla niin, että se muodostaa rakeisen massan, joka suodatetaan ja pestään runsaassa absoluuttisessa etanolissa, jonka jälkeen käytetään vedetöntä dietyylieetteriä, niin, että saadaan aikaan ^{ohjeen mukainen} esimerkkituotteen väritön lasimainen aine.

Esimerkki 3

Raffinoosipoly(H-)sulfaattinatriumsuola

1,5 g:n annos raffinoosipoly(H-)sulfaattitrietyyliaminisuoalaa (valmistettu kuten esimerkissä 1), liuotetaan 5 ml:aan tislattua vettä, sitten lisätään 10 ml 30 %:sta natriumasetaatti-vesiliuosta. Tämän jälkeen lisätään absoluuttista etyylialkoholia, kunnes saostuminen on täydellinen (pysyy tahmeana massana). Neste dekantoidaan pois ja kumimainen aine liuotetaan uudelleen veteen ja 5 ml 30 %:sta natriumasetaattiliuosta lisätään, minkä jälkeen lisätään absoluuttista etyylialkoholia. Vesi-etanoliliuos dekantoidaan ja kumimainen aine hienonnetaan absoluuttisella etanolilla niin, että saadaan väritön raemainen massa, joka suodatetaan ja pestään useita kertoja absoluuttisella etyylialkoholilla, minkä jälkeen käytetään vedetöntä dietyylieetteriä. Esimerkin lopullinen tuote kuivataan tyhjiössä niin, että saadaan väritön jauhe, joka varastoidaan kuiva-
kappaleeseen
tuslaitteeseen.

Esimerkki 4

Stakyoosipoly(H-)sulfaattitrietyyliamini-suola

666 mg:n annos stakyoosia liuotetaan 10 ml:aan kuivaa dimetyylifarm-
amidia, sitten lisätään 3,24 g trietyyliaminirikkitrioksidiyhdistettä ja
seosta hämmenetään n. 90°C:ssa n. 24 tunnin ajan. Reage^{ktiö}intiseos jäähdy-
tetään ja asetonia lisätään niin, että kumimainen aine separoituu. ~~Kaikki~~
~~liuotin~~ dekantoidaan pois ja kumimainen aine liuotetaan metyleeniklori-
diin. Tämä liuotin ~~köyrytetään~~ ^{halkutetaan} sitten tyhjiössä niin, että saadaan ~~esi-~~ ^{otteen}
~~merkin tuote,~~ ^{mukaan} vaaleanruskea lasimainen ~~aine,~~ ^{aine} joka kuivataan.

Esimerkki 5Stakyoosipoly(H-)sulfaattitrimetyyliaminisuola

55,0 g:n annos trimetyyliaminirikkitrioksidia lisätään 350 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia, seos kuumennetaan hämmentäen 75°C:ssa pidettävään öljykylpyyn. Tuloksena on muutaman minuutin kuluttua kirkas liuos, jota jäädytetään hieman, sitten lisätään 15,76 g stakyoositetrahydraattia ja tuloksena oleva seos kuumennetaan 65°C:n öljykylpyssä (pulloon kiinnitetään kuivatusputki kosteuden poistamiseksi). Sokeri liuotetaan asteittain niin, että saadaan kirkas liuos, joka muutamassa minuutissa asteittain tulee sameaksi ja paksu öljy separoituu. Tällä hetkellä on hämmentäminen lopetettava, mutta kuumentamista jatketaan niin, että 20 tuntia tulee täyteen. Paksu kumimainen aine separoidaan ja pannaan pulloon, dimetyyliformamidi dekantoidaan pois ja kumimainen aine hienonnetaan kahdella 50 ml:n annoksella dimetyyliformamidia, joka myös dekantoidaan. Tuote sekoitetaan sitten 400 ml:aan absoluuttista etyylialkoholia ja kumimainen aine muuttuu asteittain värittömäksi kidemäiseksi massaksi. Massa suodatetaan nopeasti ja pestään runsaalla absoluuttisella etanolilla ja lopuksi kolme kertaa vedettömällä dietyyleetterillä. ^{ylä}Esimerkin tuote pannaan sitten ^{kuivatuslaitteeseen} kuivatuslaitteeseen.

Esimerkki 6Stakyoosipoly(H-)sulfaattinatriumsuola

71,0 g:n annos stakyoosipoly(H-)sulfaattitrimetyyliaminisuolaa (valmistettu kuten esimerkissä 5) liuotetaan 100 ml:aan tislattua vettä ja 125 ml:aan 30 %:sta natriumasetaatti-vesiliuosta lisätään siihen. Liuos suodatetaan vapaaksi ^{suspensio} ~~kaikista läsnäolevasta~~ epäpuhtaudesta. Suodatus-^{okseen} tuotteen annetaan seistä noin 10 minuuttia ja sen jälkeen siihen lisätään noin 250 ml absoluuttista etyylialkoholia, joka aiheuttaa paksun kumimaisen aineen separoitumisen. Kun tämän on annettu seistä muutaman minuutin, lisätään vielä absoluuttista etanolia, jotta voitaisiin varmistua tuotteen täydellisestä saostumisesta. Kirkas ylimääräinen neste dekantoidaan pois ja kumimainen jäljelle jäävä tuote hienonnetaan absoluuttisella etyylialkoholilla niin, että se asteittain muuttuu värittömäksi raemaiseksi massaksi, joka suodatetaan ja pestään runsaalla ^{määrällä} absoluuttisella etanolilla, jonka jälkeen käytetään vedetöntä dietyyleetteriä. Saatua massa liuotetaan uudelleen noin 100 ml:aan tislattua vettä, sitten 100 ml:aan 30 %:sta natriumasetaatti-vesiliuosta lisätään siihen ja koko

operaatio toistetaan. ^{Oviken mukainen} ~~Esimerkin~~ väritön raemainen lopputuote suodatetaan ja pestään edellä selostetulla tavalla ja varastoidaan sitten ^{eksikaattolais-} ~~kuivauslait-~~ teeseen.

Esimerkki 7

Kiinteän tabletin valmistus

<u>Ainekset</u>	mg/tabletti
x) Aktiivista yhdistettä	0,5 - 500
Kaksiemäksistä kalsiumfosfaattia N.F.	qs
Tärkkelystä USP	40
Muunnettua tärkkelystä	10
Magnesiumstearaattia USP	1 - 5
x) Polygalaktosidosukroosipoly(H-)sulfaatit kuuluvat vähän ryhmään.	

Esimerkki 8

Kiinteän tabletin valmistus - jatkuva vaikutus

<u>Ainekset</u>	mg/tabletti
Aktiivista yhdistettä	0,5 - 500
alumiinilakkana, mikronisoitu	(hapon vastike)
Kaksiemäksistä kalsiumfosfaattia N.F.	qs
Alginihappoa	20
Tärkkelystä USP	35
Magnesiumstearaattia USP	1 - 10
Komplementti-inhibiittorista ja alumiinisulfaatista saadaan alumiinikomplementti-inhibiittori. Komplementti-inhibiittorin väkevyys alumiinilakassa on 5-30 %.	

Esimerkki 9

Kovakuorisen kapselin valmistus

<u>Ainekset</u>	mg/kapseli
Aktiivista yhdistettä	0,5 - 500
Laktoosia, ruiskukuivattua	qs
Magnesiumstearaattia	1 - 10

Esimerkki 10Suun kautta nautittavan nesteen valmistus (siirappi)

<u>Ainekset</u>	<u>% W/v</u>
Aktiivista yhdistettä	0,05 - 5
Nestemäistä sokeria	75,0
Mettyliparabeenia USP	0,18
Propyyliiparabeenia USP	0,02
Makuainetta	qs
Puhdistettua vettä qs ad	100,0

Esimerkki 11Suun kautta nautittavan nesteen valmistus (eliksiiri)

<u>Ainekset</u>	<u>% W/v</u>
Aktiivista yhdistettä	0,05 - 5
Alkoholia USP	12,5
Glyseriiniä USP	45,0
Siirappia USP	20,0
Makuainetta	qs
Puhdistettua vettä qs ad	100,0

Esimerkki 12Suun kautta nautittavan seoksen valmistus (siirappi)

<u>Ainekset</u>	<u>% W/v</u>
Aktiivista yhdistettä	0,05 - 5
alumiinilakkana, mikronisoitua	(hapon vastike)
Polysorbaattia 80 USP	0,1
Magnesiumalumiinisilikaattia, kolloidista	0,3
Makuainetta	qs
Mettyliparabeenia USP	0,18
Propyyliiparabeenia USP	0,02
Nestemäistä sokeria	75,0
Puhdistettua vettä qs ad	100,0

Esimerkki 13Ruiskeliuksen valmistusAinekset

	% W/v
Aktiivista yhdistettä	0,05 - 5
Bentsyylialkoholia N.F.	0,9
Ruiskevettä	100,0

Esimerkki 14Ruiskeöljyn valmistusAinekset

	% W/v
Aktiivista ainetta	0,05 - 5
Bentsyylialkoholia	1,5
Seesamöljyä qs ad	100,0

Esimerkki 15Nivelten sisään ruiskutettavan tuotteen valmistusAinekset

	Määrä
Aktiivista yhdistettä	2 - 20 mg
Na Cl (fysiologista suolaliuosta)	0,9 %
Bentsyylialkoholia	0,9 %
Natriumkarboksimeetyliselluloosaa	1 - 5 %
pH saatu 5,0 - 7,5:ksi	
Ruiskevettä qs ad	100 %

Esimerkki 16Ruiskutettavan Depo-seoksen valmistusAinekset

	% W/v
Aktiivista yhdistettä	0,05 - 5 (hapon vastike)
Polysorbaattia 80 USP	0,2
Polyetyleeniglykolia 4 000 USP	3,0
Natriumkloridia USP	0,8
Bentsyylialkoholia N.F.	0,9
HCl pH-arvoon 6-8	qs
Ruiskevettä qs ad	100,0

Tämän keksinnön polygalaktosidosukroosipoly(H-)sulfaattisuoloja voidaan käyttää sisäisesti, esim. nautittuna suun kautta tai ruiskeena esim. ruiskuttamalla lämminveristen eläinten nivelten väliin niin, että se inhiboi eläimen kehon nesteessä olevaa komplementtia, koska tällainen inhibointi on edullista parannettaessa tai estettäessä komplementin toiminnasta riippuvaisia reaktioita, kuten tulehtumisprosessia ja solumembraa-
 nin vahingoittumista, jotka johtuvat antigeeni-^{vasta-aine}-~~antibody~~ yhdistelmästä. Käyttötavasta, hoidettavasta tilasta ja käytettävästä erityisestä yhdisteestä riippuen voidaan käyttää erilaisia annostuksia. Esimerkiksi suonen-
 sisäisesti tai ihonalaisesti käytettäessä voidaan ^{tuottaa} antaa noin 5-50 mg/kg/päivä, tai joka kuudes tunti, kun kysymyksessä on nopeammin erittyvät suolat. Käytettäessä nestettä suurten nivelien, kuten polven, sisään, voidaan antaa n. 2-20 mg/nivel/viikko, ja pienempiin niveliin suhteellisesti pienempiä annoksia. Annostelu määritellään niin, että saadaan aikaan paras mahdollinen terapeuttinen reaktio hoidettavassa lämminverisessä eläimessä. Käytettävän yhdisteen määrä voi yleensä vaihdella suuresti ja olla noin 5 mg/kg - 100 mg/kg päivässä laskettuna eläimen painokiloa kohden. Tavallinen päivittäinen annostus 70-kiloiselle kohteelle voi vaihdella noin 350 mg:sta noin 3,5 g:aan. Yhden annoksen happo- tai suolapitoisuus voi olla n. 0,5 mg - 500 mg.

pois ↙ Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan käyttää terapeuttisessa käytössä tavallisina farmaseuttisina yhdistelminä. Nämä yhdistelmät voidaan tehdä sellaisiksi, että ne sopivat suun kautta tai muita teitä nautittaviksi. Aktiivinen yhdiste voidaan yhdistää seokseksi farmaseuttisesti hyväksyttävän tukiaineen kanssa, mikä voi olla monenlaista riippuen siitä, missä muodossa sitä halutaan käyttää, esim. suun kautta tai ruiskeena. Yhdisteitä voidaan käyttää tabletin muodossa. Tässä tapauksessa pääasiallinen aktiivinen yhdiste sekoitetaan tavallisiin tablettiaineksiin, kuten viljatärkkelykseen, laktoosiin, sukroosiin, sorbitoliin, talkkiin, steariinihappoon, magnesiumstearaattiin, dikalsiomfosfaattiin, kumimai-
 siin aineisiin tai vastaaviin myrkyttömiin farmakologisesti hyväksyttäviin laimentimiin tai tukiaineisiin. Uusien yhdistelmien mukainen tabletti tai pilleri voidaan tehdä kerroksittaiseksi tai yhdistää muuten niin, että saadaan sellainen annostusmuoto, jonka etuna on kysyksen pidennetty tai hidastettu vaikutus tai ennalta määrätty jatkuva vaikutus. Tabletti tai pilleri voi esimerkiksi sisältää sisemmän ja uloimman

805
 annososan, jälkimmäisen peittäessä edellisen. Nämä kaksi osaa voidaan erottaa hajoamista estävällä kerroksella niin, että tabletti ei hajoa vatsassa, vaan sisempi osa kulkee koskemattomana pohjukaissuoleen ja hajoaminen viivästyy. Tällaiseen kerrokseen tai pinnoitteeseen voidaan käyttää monenlaisia materiaaleja, näihin mukaanluettuna monet polymeeriset hapot ja polymeeristen happojen seokset, joissa on sellaisia aineita, kuten shellakkaa, shellakkaa ja setyylialkoholia, selluloosa-asetaattia ja vastaavia. Erityisen hyvä suojakerros saadaan styreenimelaiinihapon kopolymerista yhdessä tunnettujen materiaalien kanssa, jotka lisäävät pinnoitteen suojaavia ominaisuuksia. Tabletti tai pilleri voidaan värjätä käyttämällä sopivaa myrkytöntä väriainetta niin, että sen ulkonäkö saadaan miellyttäväksi.

Tämän keksinnön uudet yhdisteet voidaan tehdä nesteen muotoon, joka sisältää sopivia makua antavia emulsioita, joissa on syötäviä öljyjä, kuten puuvillasiemenöljy, seesamöljy, kookosöljy, pähkinäöljy ja sen tapaiset, samoin kuin eliksiirejä ja samantapaisia farmaseuttisia liuottimia. Steriilejä seoksia tai liuoksia voidaan valmistaa ruiskekäyttöön. Isotoniset valmisteet, jotka sisältävät sopivia ehkäisyaineita, ovat myös hyviä ruiskekäyttöön.

Termi "annostusmuoto" tarkoittaa tässä yhteydessä fysikaalisesti erillisiä yksiköitä, jotka sopivat yhdeksi annokseksi lämminveriselle eläimelle, niin että kukin yksikkö sisältää ennalta määrätyn määrän aktiivista yhdistettä, minkä määrän on laskettu saavan aikaan halutun terapeuttisen vaikutuksen yhdessä vaaditun farmaseuttisen laimentimen, tukiaineen tai liuottimen kanssa. Tämän keksinnön uusien annostusmuotojen määritelmät on esitetty aktiivisen yhdisteen ominaisuuksien sekä tarkoituksena olevan erityisen terapeuttisen vaikutuksen mukaan, tai niiden rajoitusten mukaan, jotka koskevat tällaisen, lämminverisen eläimen terapeuttiseen käyttöön tarkoitetun, aktiivisen yhdisteen yhdistämistapaa, kuten on selvitetty tässä määritelmässä. Esimerkkeinä sopivista suun kautta nautittavista, tämän keksinnön mukaisista annostusmuodoista ovat tabletit, kapselit, pillerit, jauhepussit, rakeet, teelusikalliset, tipalliset, ampullit, pienet pullot, erilliset edellä olevien kerrannaiset ja muut tässä yhteydessä mainitut muodot.

Tämän keksinnön yhdisteiden komplementtia inhiboiva vaikutus on

Kirjautus
koetta?
 osoitettu jollakin tai joillakin seuraavalla tavalla merkityillä kokeilla:
 (i) Koe, Koodi 026 (C1-inhibiittori) - Tämä koe mittaa ihmisen aktivoituneen C1:n kykyä tuhota ^{laajasti} ^{SS} nesteenä ihmisellä olevaa C2:ta C4:n ja koeyhdisteen sopivan ^{määrän} laimentimen läsnäollessa. Aktiivi inhibiittori suojaa C2:ta C1:ltä ja C4:ltä; Koe, Koodi 035 (C3-C9 inhibiittori) - Tämä koe ^{määrit-} ^{tysoida} telee ihmisen ~~jäljessä mainittujen~~ komponenttien (C3-C9) kykyä liuottaa EAC 142 koeyhdisteen sopivan ^{määrän} laimentimen läsnäollessa. Aktiivi inhibiittori suojelee EAC 142:ta ihmisellä ^{SS} olevan C3-C9:n ^{lysi} liukenemiselta (iii) Koe, Koodi 036 (C-sivukytkeäinhibiittori) - Tässä kokeessa ihmisen hausrastetut punasolut liuotetaan autologiseen seerumiin sivukytkeätiestä, jonka kobran myrkkysfaktori on aktivoitunut koeyhdisteen sopivan ^{määrän} laimennoksen läsnäollessa. Sivukytkeätiän inhibiointi johtaa ^{lyysin} liukenemisen epäonnistumiseen. iv) Forssmanin suonitulehduskoe - Tässä hyvin tunnettu komplementistä riippuva vamma, Forssmanin suonitulehdus, aiheutetaan marsuille ihonalaisella ruiskeella jäniksen anti-Forssman antiseerumilla. Vamma mitataan halkaisijansa, ihottuman määrän ja verenvuodon suhteen ja raportoidaan näiden yhteisen indeksin inhibiointimäärä, kun ensin on annettu 200 mg/kg:n koeyhdisteruiske vatsaontelon sisään, ellei tätä muuten todeta: (v) Forssmanin shokkitesti - marsuille annetaan kuolettava shokki ruiskuttamalla suoneen anti-Forssmanin antiseerumia ja käsiteltyjen marsujen keskimääräistä kuolinaikaa verrataan samanaikaisen kontrolliryhmän kuolinaikaan. (vi) Komplementin ^{määrän} ^{vahvuuden} tasonalennuskoe - Tässä kokeessa yllä mainitut annokset saaneiden marsujen tai muiden eläinten verta vuodetaan seerumia varten ja komplementtitaso määritellään laimentamalla seerumia kapillaariputkimenetelmällä U.S. Patentin n:o 3, 867,376 mukaisesti ja verrataan tätä annosta nauttimattomiin marsuihin: ja (vii) Cap 50 Koe: Tässä kokeessa sopivat määrät koeyhdistettä lisätään koeputkessa olevaan marsun veriseerumiin, minkä jälkeen tehdään yllä mainittu kapillaariputkikoe laimentamattomalla seerumilla. Yhdisteen väkevyysaste, joka inhiboi 50 %, raportoidaan.

Viitaten taulukkoon I, n:n. 300 g painaville marsuille annettiin ruiskuttamalla suoneen tai vatsaonteloon 200 mg/kg:n annos koeyhdistettä, joka oli liuotettu suolaliuokseen ja jonka pH pidettiin 7-8:ssa. Tunnin kuluttua annoksen antamisesta marsut tapettiin, veri kerättiin ja seerumi erotettiin. Koko komplementin seerumi testattiin käyttämällä kapillaariputkikoe.

riputkikoetta. Inhibointiprosentti laskettiin ja verrattiin samanaikaiseen kontrolliryhmään. Tulokset ovat taulukossa I yhdessä kokeiden 026, 035, 036 ja Cap 50 tulosten, inhibointiprosentin ja Forssmanin shokin tulosten kanssa. Taulukko I osoittaa, että keksinnön yhdisteillä on komplementtia inhiboivaa aktiviteettia.

TAULUKKO I

Biologiset aktiviteetit

Yhdiste	Aktiviteetti koeputkessa	Cap	Aktiviteetti elimistössä (marsu)	Inhibointi-%
	026 ^x 035 ^x 036 ^x	50 ^x	Annos (mg/kg)	vatsaontelossa aika (tunteja)
			30 60 120	2 30 120
Raffinoosipoly(H-)sulfaatti	10 ^{xx} N N			
trietyyliamini-suola	9 N N	430		
Raffinoosipoly(H-)sulfaatti				
natriumsuola	9 N N	330		
Stakyoosipoly(H-)sulfaatti				
trietyyliamini-suola	14 N N	140		
Stakyoosipoly(H-)sulfaatti	11 N			
trimetyyliamini-suola	12 N	148		
Stakyoosipoly(H-)sulfaatti	13 N	134		
natriumsuola	11 N	291	200	-47 -56 -65 -86 -93 -17
	11 N	193		

Sivulla 14

x) Tässä yhteydessä selostettujen kokeiden koodimerkintä

xx) Aktiviteetti koeputkessa, laimennuskoesarja. Suurempi numero merkitsee suurempaa aktiiviteettia

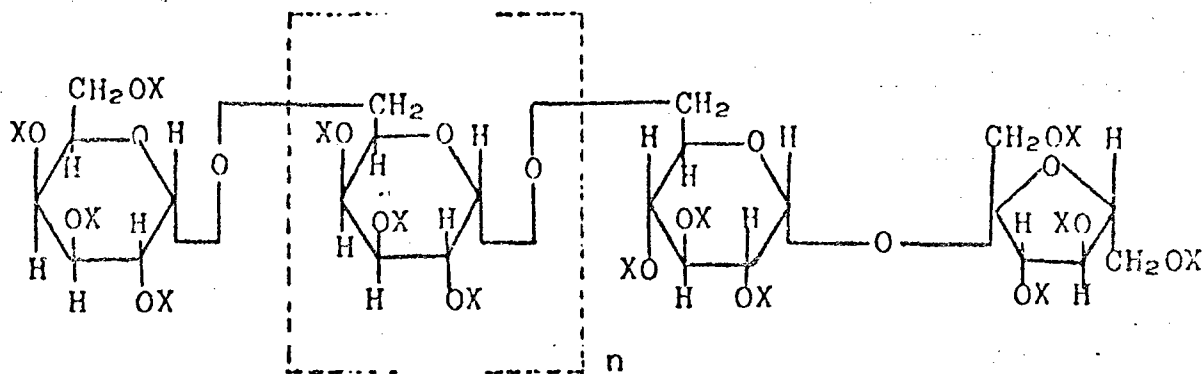
N = inaktiivinen

Sarjalaimennus

?

Patenttivaatimukset.

1. Yhdiste, jonka kaava on:



jossa X on SO_3R ; R on vety, alkalimetalli, maa-alkalimetalli, ammonium tai substituoitu ammonium, joka on (C_1-C_6) -trialkyyliamiini, piperidiini, pyratsiini, (C_3-C_6) -sykloheksanolamiini tai (C_1-C_6) -alkanolamiini ja n on 0-7.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on raffinoosipoly(H-)sulfaattitrietyyliaminisuola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on raffinoosipoly(H-)sulfaattitrimetyyliaminisuola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on raffinoosipoly(H-)sulfaattinatriumsuola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on stakyoosipoly(H-)sulfaattitrimetyyliaminisuola.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on stakyoosipoly(H-)sulfaattitrimetyyliaminisuola.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on stakyoosipoly(H-)sulfaattinatriumsuola.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on verbaskoosipoly(H-)sulfaattinatriumsuola.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on verbaskoosipoly(H-)sulfaattitrimetyyliaminisuola.

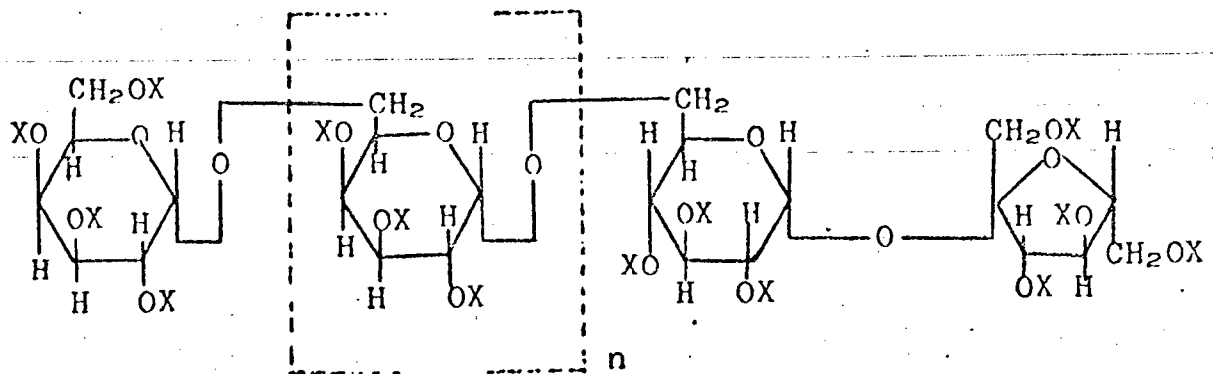
10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on verbaskoosipoly(H-)sulfaattitrietyyliaminisuola.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on ajugoosipoly(H-)sulfaattinatriumsuola.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on ajugoosipoly(H-)sulfaattitrietyyliaminisuola.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on ajugoosipoly(H-)sulfaattitrimetyyliaminisuola.

14. Tapa inhiboida lämmänverisen eläimen komplementtijärjestelmää, t u n n e t t u siitä, että mainitulle eläimelle annetaan sisäisesti vaikuttava määrä komplementtia inhiboivaa yhdistettä, jonka kaava on



jossa X on SO_3R , jossa R on alkalimetalli, maa-alkalimetalli, ammonium tai substituoitu ammonium, joka on (C_1-C_6) trialkyyliamiini, piperidiini, pyratsiini (C_3-C_6) -sykloalkanoliamiini tai (C_1-C_6) -alkanoliamiini ja n on 0-7.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste annetaan nivelten sisään.

16. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on raffinoosipoly(H-)sulfaattitrietyyliaminisuola.

17. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on raffinoosipoly(H-)sulfaattitrimetyyliaminisuola.

18. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on raffinoosipoly(H-)sulfaattinatriumsuola.

19. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on stakyoosipoly(H-)sulfaattitrietyyliaminisuola.

20. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on stakyoosipoly(H-)sulfaattitrimetyyliaminisuola.

21. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on stakyoosipoly(H-)sulfaattinatriumsuola.

22. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on verbaskoosipoly(H-)sulfaattinatriumsuola.

23. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on verbaskoosipoly(H-)sulfaattitrimetyyliaminisuola.

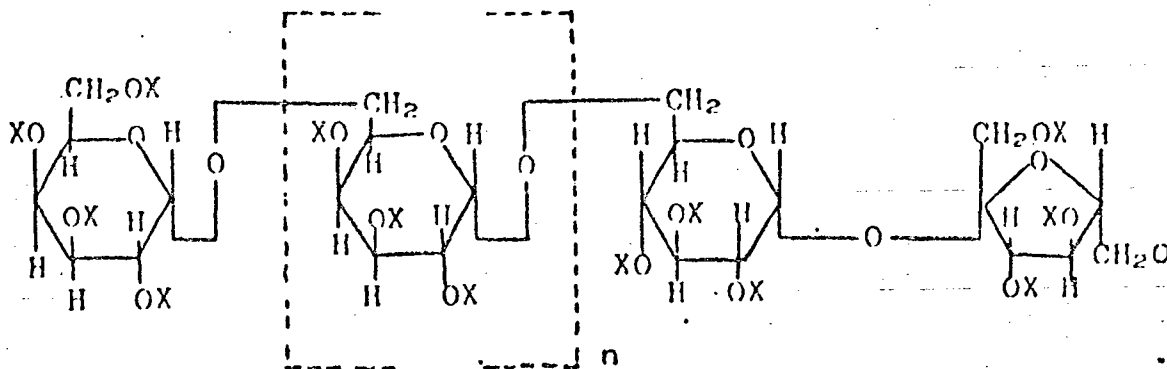
24. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on verbaskoosipoly(H-)sulfaattitrietyyliaminisuola.

25. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on ajugoosipoly(H-)sulfaattinatriumsuola.

26. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on ajugoosipoly(H-)sulfaattitrietyyliaminisuola.

27. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on ajugoosipoly(H-)sulfaattitrimetyyliaminisuola.

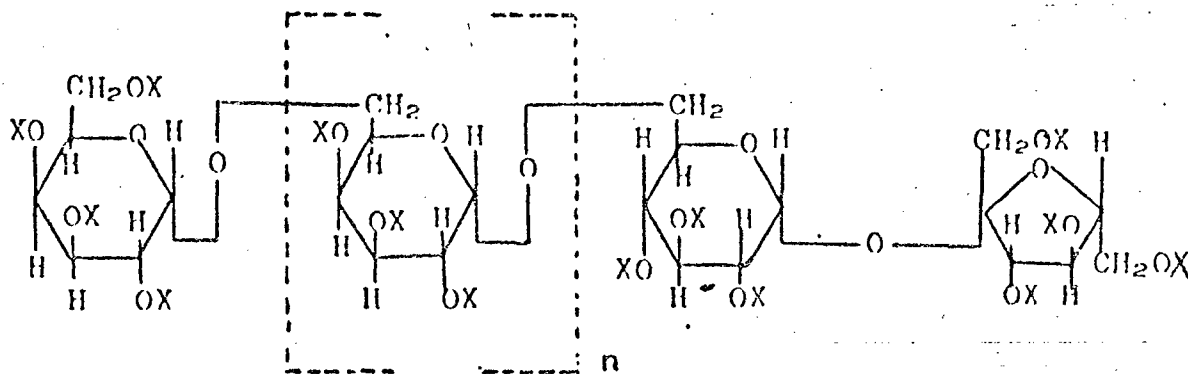
28. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se käsittää aktiivisena aineena vaikuttavan määrän komplementtia inhiboivaa polygalaktosidosukroosipoly(H-)sulfaattia, joka on valittu seuraavan kaavan yhdisteistä:



jossa X on $\text{-SO}_3\text{R}$, R on alkalimetalli, maa-alkalimetalli, ammoniakki ja korvattu ammoniakki, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu trialkyliamiineja ($\text{C}_1\text{-C}_6$): piperidejä, pyratsiineja, sykloalkanolamineja ($\text{C}_3\text{-C}_6$), alkanolamineja ($\text{C}_1\text{-C}_6$) ja n on 0-7 ja jossa farmaseuttisesti hyväksyttävä tukiaine.

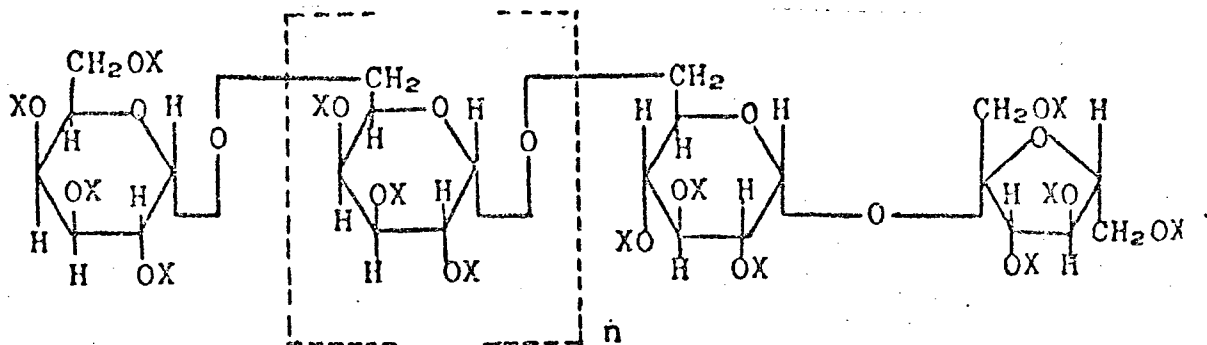
29. Menetelmä seuraavan kaavan polygalaktosidosukroosipoly(H-)sulfaatin valmistamiseksi:

Käytetty
h. 2.



jossa X on $-\text{SO}_3\text{R}$, R on alkalimetalli, maa-alkalimetalli, ammoniakki ja korvattu ammoniakki, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu trialkyyliamiineja ($\text{C}_1\text{-C}_6$) piperidiinejä, pyratsiineja, sykloalkanoliamineja ($\text{C}_3\text{-C}_6$): alkanoliamiineja ($\text{C}_1\text{-C}_6$) ja n on 0-7, jonka mukaan polygalaktosidosukroosi kuumennetaan aminirikin yhdisteen kera liuottimen läsnäollessa tai aikaansaamalla näin saadun polygalaktosidosukroosipoly(H-)sulfaattisuolan reagointi alkalimetallin tai maa-alkalimetallin kanssa.

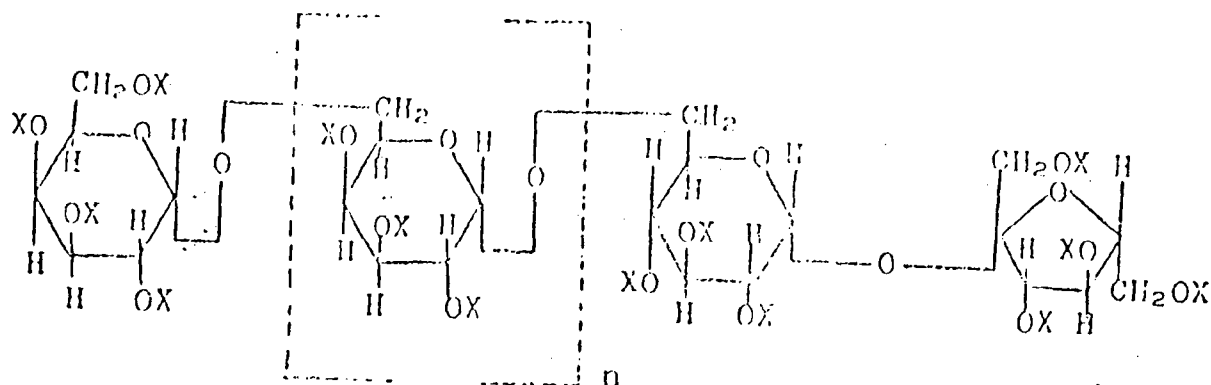
30. Menetelmä seuraavan kaavan polygalaktosidosukroosipoly(H-)sulfaattitrialkyyliamiinin ($\text{C}_1\text{-C}_6$) tai alkalimetallisuolan valmistamiseksi



missä X on $-\text{SO}_3\text{R}$, R on trialkyyliamiini ($\text{C}_1\text{-C}_6$) tai alkalimetalli, jonka mukaan polygalaktosidosukroosi kuumennetaan trialkyyliamiinin ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-rikkitrioksidiyhdisteen kanssa liuottimen läsnäollessa tai näin saatu polygalaktosidosukroosipoly(H-)trialkyyliamiinisulfaattisuola ($\text{C}_1\text{-C}_6$) saadaan reagoimaan alkalimetallin kanssa.

Patentkrav:

1. Förening våld bland sådana med formeln



vari X är SO_3R ; R är väte, alkalimetall, alkalisk jordmetall, ammonium och substituerad ammonium vald bland trialkylaminer- (C_1-C_6) ; piperidiner; pyraziner; cyklohexanolaminer- (C_3-C_6) ; alkanolaminer- C_1-C_6 ; och n är 0 till 7.

2. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är raffinös-poly-(H-)sulfat-trietylaminsalt.

3. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är raffinös-poly-(H-)sulfat-trimetylaminsalt.

4. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är raffinös -poly-(H-)sulfat- natriumsalt.

5. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är stachyos-poly(H-)sulfat-trimetylaminsalt.

6. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är stachyos-poly((H-)sufat-trimetylaminsalt.

7. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är stachyos-poly(H-)sulfat-natriumsalt.

8. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är verbacos-poly(H-)sulfate-natriumsalt.

9. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är verbacos-poly(H-)sulfate-trimetylaminsalt.

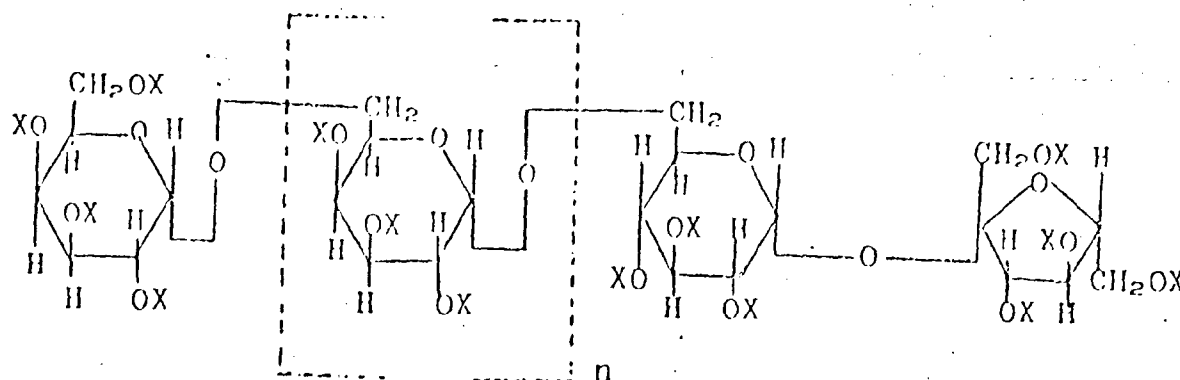
10. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är verbacos-poly(H-)sulfattrietylaminsalt.

11. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är ajugos-poly(H-)sulfat-natriumsalt.

12. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är ajugos-poly(H-)sulfat-trietylaminsalt.

13. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är ajugos-poly(H-)sulfat-trimetylaminsalt.

14. förfarande för inhiberande av komplementsystemet hos ett varmblodigt djur, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda djur administreras invärtes en effektiv komplementinhiberande mängd av en förening vald bland sådana med formeln



vari X är $-\text{SO}_3\text{R}$; R är alkalimetall, alkalisk jordmetall, ammonium och substituerad ammonium vald bland trialkylaminer(C_1-C_6); piperidiner; pyraziner; cykloalkanolaminer-(C_3-C_6); alkanolaminer-(C_1-C_6); och n är 0 till 7.

15. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen administreras intra-artikulärt.

16. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är raffinose-poly(H-)sulfat-trietylamin salt.

17. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är raffinose-poly(H-)sulfat-trimetylamin salt.

18. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är raffinose-poly(H-)sulfat-natrium salt.

19. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är stachyose-poly-(H-)sulfat-trietylamin salt.

20. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är stachyose-poly-(H-)sulfat-trimetylamin salt.

21. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är stachyose-poly(H-)sulfat-natrium salt.

22. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är verbascose-poly(H-)sulfat-natrium salt.

23. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är verbascos-poly (H-)sulfat-trimetylaminsalt.

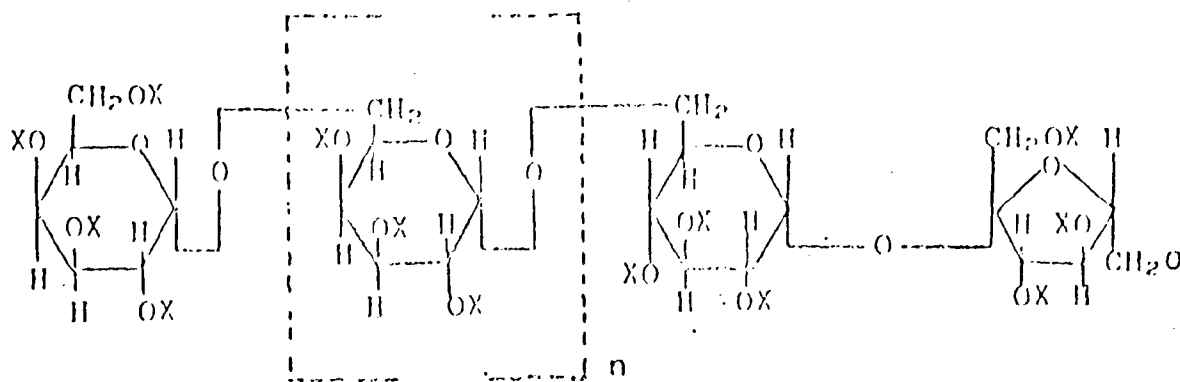
24. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är verbascos-poly(H-)sulfat-trietylaminsalt.

25. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är ajugos-poly(H-)sulfat-natriumsalt.

26. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är ajugos-poly(H-)sulfat-trietylaminsalt.

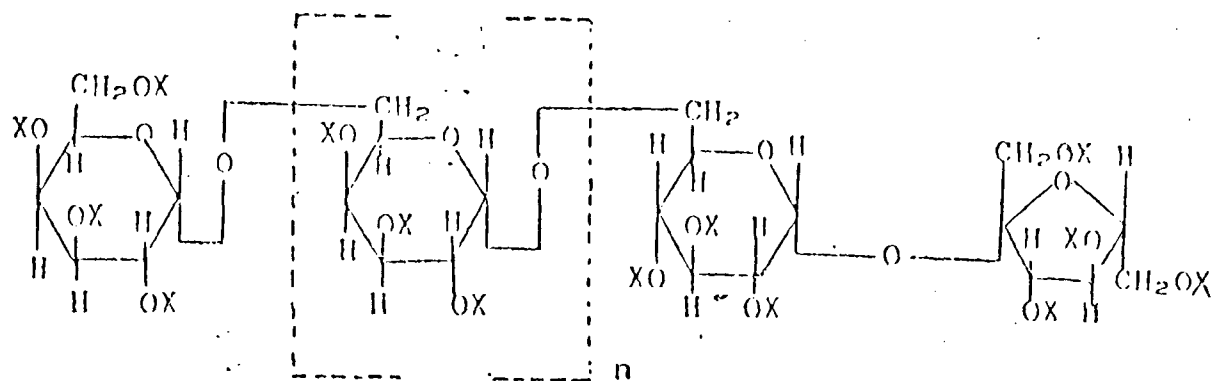
27. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är ajugos-poly(H-)sulfat-trimetylaminsalt.

28. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den som aktiv ingrediens omfattar en effektiv komplementinhiberande mängd av ett polygalaktosido-sackaros-poly(H-)-sulfat valt bland sådana med formeln



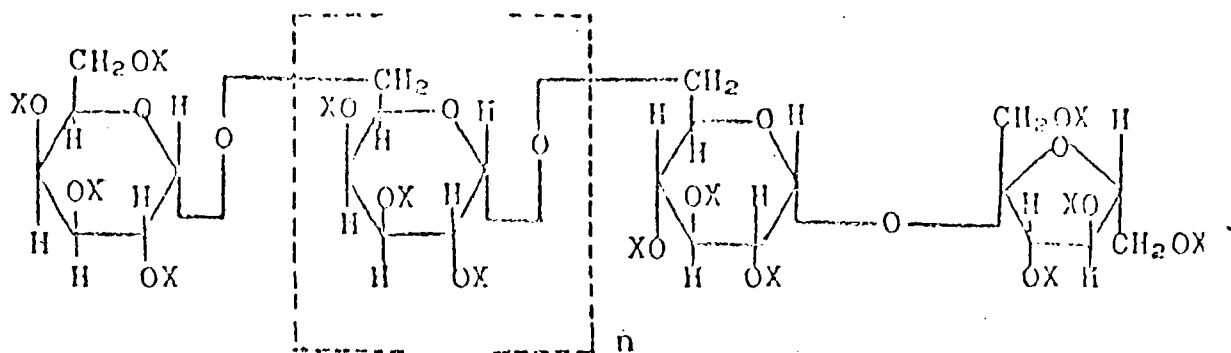
vari X är $-SO_3R$; R är alkalimetall, alkalisk jordmetall, ammonium och substituerad ammonium vald bland trialkylaminer (C_1-C_6): piperidiner; pyrazinercykloalkanolaminer (C_3-C_6); alkanolaminer (C_1-C_6); och n är 0 till 7; och en farmaceutiskt godtagbar bärare.

29. Förfarande för framställning av polylaktosido-sackarospoly (H-)-sulfatår med formeln



vari X är $-\text{SO}_3\text{R}$; R är alkalimetall, alkalisk jordmetall, ammonium och substituerad ammonium vald bland trialkylaminer (C_1-C_6); piperidiner; pyraziner; cykloalkanolaminer (C_3-C_6); alkanolaminer (C_1-C_6); och n är 0 till 7, k ä n e t e c k n a t därav, att man uppvärmer en polygalaktosido-sackaros med ett amin-svavelkomplex i närvaro av ett lösningsmedel eller reagerar det sålunda erhållna polygalaktosido-sackaros-poly(H-/sulfatsalt) med en alkalimetall eller alkalisk jordmetall.

30. Förfarande för framställning av ett polygalaktosido-sackaros poly(H-)-sulfat-trialkylamin- (C_1-C_6)- eller -alkalimetallsalt med formeln



vari X $-\text{SO}_3\text{R}$; R är trialkylamin- (C_1-C_6) eller alkalimetall, k ä n n e t e c k n a t därav, att man uppvärmer en polygalaktosido-sackaros med ett trialkylamin- (C_1-C_6)-svaveltrioxidkomplex i närvaro av ett lösningsmedel eller reagerar det sålunda erhållna polygalaktosido-sackaros-poly(H-)-trialkylamin- (C_1-C_6)-sulfatsaltet med en alkalimetall.



Missing part