

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 660**

51 Int. Cl.:

A61K 8/73 (2006.01)

A61K 31/737 (2006.01)

A61P 17/16 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

C08B 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2018 PCT/JP2018/033535**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2019 WO19054344**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2018 E 18855240 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2024 EP 3683242**

54 Título: **Pentosano polisulfato y procedimiento para producir pentosano polisulfato**

30 Prioridad:

12.09.2017 JP 2017175133

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

31.03.2025

73 Titular/es:

**OJI HOLDINGS CORPORATION (100.00%)
7-5, Ginza 4-chome
Chuo-ku Tokyo 104-0061, JP**

72 Inventor/es:

**ISHIKAWA KOTARO;
KASHIWAMURA TAKURO;
KATO TAKUYA;
KOGA TORU y
ISHIKAWA SUGURU**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 3 009 660 T3

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

DESCRIPCIÓN

Pentosano polisulfato y procedimiento para producir pentosano polisulfato

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un pentosano polisulfato, y a un procedimiento de producción del pentosano polisulfato.

10 **Técnica anterior**

La heparina se ha usado como agente terapéutico para la trombosis, la osteoartritis y similares. Sin embargo, debido a que la heparina es una sustancia aislada a partir de órganos de animales, tales como bovinos o cerdos, resulta complicado controlar la calidad de la misma. Además, existen casos en los que el uso de la heparina en tratamientos plantea dudas desde el punto de vista de la ética religiosa, etc. Por lo tanto, se ha deseado el desarrollo de un agente terapéutico alternativo que esté exento de componentes de origen animal y que pueda utilizarse en lugar de la heparina.

Como sustancia alternativa a la heparina se conoce, por ejemplo, el pentosano polisulfato. El pentosano polisulfato se obtiene mediante la sulfatación de un xilooligosacárido de origen vegetal. Debido a que dicho pentosano polisulfato es una sustancia exenta de componentes de origen animal, se ha esperado su utilización como agente terapéutico alternativo a la heparina (por ejemplo, Literatura de patentes (PTL) 1).

El pentosano polisulfato se produce mediante sulfatación química de xilano obtenido a partir de madera dura (por ejemplo, haya). El pentosano polisulfato está compuesto por un polisacárido lineal sulfatado en el que la β -D-xilopiranososa está unida de forma lineal; y presenta un ácido 4-O-metilglucurónico, es decir, ácido urónico, por aproximadamente cada 10 unidades de xilopiranososa (literatura de patentes (PTL) 1 y literatura de patentes (PTL) 2).

El documento no de patente por Daus, Stephan et al., se refiere a sulfatos de xilano y en particular a especies moleculares OSX, LzXy, NiXy, HTX y HTX-n para las que asimismo se describen contenidos de ácido urónico. El documento no se refiere a una reducción de grupos acetilo ni a una etapa de desacetilación.

35 **Listado de referencias**35 **Literatura de patentes**

PTL 1: documento WO2010/000013

40 PTL 2: documento JP2009-532467A

No PTL: Daus, Stefan et al.; "Homologous sulfatation of xylan from different sources"; *Macromol. Mater. Eng.*, 2011, vol. 296, páginas 551-561.

45 **Sumario de la invención**Problema técnico

50 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo pentosano polisulfato que presente una actividad preferentemente para aplicaciones farmacéuticas, o que presente estabilidad en almacenamiento. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento económico y eficaz para producir el sulfato de pentosano.

Medios para resolver el problema

55 Como resultado de estudios exhaustivos para resolver el problema anterior, los presentes inventores han descubierto un nuevo pentosano polisulfato que presenta una actividad anticoagulante superior a la de los pentosanos polisulfatos convencionales, a la vez que suprime los efectos secundarios o presenta estabilidad en almacenamiento. Los presentes inventores han realizado así la presente invención basándose en este hallazgo. Específicamente, la presente invención presenta la siguiente constitución.

60 [1] Un pentosano polisulfato que presenta unidades de β -D-xilopiranososa,

en el que el pentosano polisulfato presenta un contenido de grupos acetilo de 0.0% en masa a 2.0% en masa y un contenido de ácido urónico de 0.0% en masa a 2.0% en masa;

65 una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o

un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.

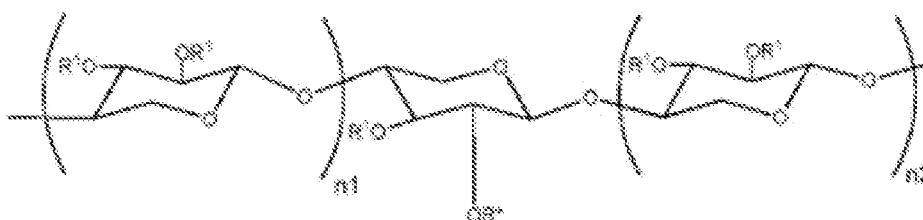
5 [2] El pentosano polisulfato según [1], en el que el pentosano polisulfato presenta un contenido de ácido urónico de 0.0% en masa;

una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o

10 un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.

[3] El pentosano polisulfato que presenta unidades de β -D-xilopiranososa según [1] o [2],

15 en el que el pentosano polisulfato presenta un contenido de grupos acetilo de 0.0% en masa a 2.0% en masa y un contenido de ácido urónico de 0.0% en masa a 2.0% en masa y una estructura representada por la fórmula II:



Fórmula II

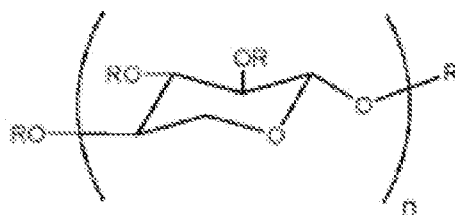
20 en el que en la fórmula II, $n_1 + n_2$ es de 3 a 30;

25 en el que cada R^1 representa independientemente un átomo de hidrógeno, $-\text{COCH}_3$ o $-\text{SO}_3\text{X}^1$ y por lo menos un R^1 de la molécula es $-\text{SO}_3\text{X}^1$, en el que X^1 representa un átomo de hidrógeno o un metal monovalente o divalente; n_1 y n_2 representan cada uno independientemente un número entero de 0 o más y de 30 o menos, y por lo menos uno de n_1 y n_2 es un número entero de 1 o más; y R^* representa un átomo de hidrógeno, $-\text{COCH}_3$, $-\text{SO}_3\text{X}^1$ - o un residuo de ácido urónico sulfatado o no sulfatado;

30 una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o

un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.

35 [4] El pentosano polisulfato según [3], en el que el pentosano polisulfato está representado por la fórmula I:



Fórmula I

40 en el que cada R representa independientemente un átomo de hidrógeno, $-\text{COCH}_3$ o $-\text{SO}_3\text{X}$, y por lo menos un R es $-\text{SO}_3\text{X}$, en el que X representa un átomo de hidrógeno o un metal monovalente o divalente; y n representa un número entero de 4 a 30;

una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o

45 un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.

[5] El pentosano polisulfato según [4], en el que cada R representa independientemente un átomo de hidrógeno o $-\text{SO}_3\text{X}$;

50 una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o

un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable

del pentosano polisulfato.

[6] El pentosano polisulfato según [4] o [5], en el que X es sodio;

- 5 una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o
un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.

10 [7] Una composición farmacéutica que comprende

- el pentosano polisulfato según uno cualquiera de [1] a [6];
una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o
15 un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.

20 [8] Un anticoagulante que comprende

- el pentosano polisulfato según uno cualquiera de [1] a [6];
una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o
25 un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.

[9] Una composición farmacéutica para la utilización en la inhibición de la coagulación sanguínea,

- 30 en la que la composición farmacéutica comprende el pentosano polisulfato según uno cualquiera de [1] a [6];
una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o
35 un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.

[10] Utilización de una composición farmacéutica como agente de tratamiento de superficies para dispositivos médicos o materiales médicos,

- 40 en la que la composición farmacéutica comprende el pentosano polisulfato según uno cualquiera de [1] a [6];
una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o
45 un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.

[11] Un procedimiento para producir el pentosano polisulfato según uno cualquiera de [1] a [6] que comprende:

- 50 una primera etapa de obtener un xilooligosacárido neutro a partir de una materia prima derivada de planta; y
una segunda etapa de obtener pentosano polisulfato a partir del xilooligosacárido neutro,
55 en el que la primera etapa comprende una etapa de despolimerizar la materia prima derivada de planta y en el que la segunda etapa comprende una etapa de sulfatar el xilooligosacárido neutro.

[12] El procedimiento para producir pentosano polisulfato según [11], en el que la etapa de despolimerizar es una etapa de tratamiento térmico.

[13] El procedimiento para producir pentosano polisulfato según [12], en el que la etapa de tratamiento térmico es una etapa de calentamiento a 120 °C o una temperatura superior en condiciones no alcalinas.

65 [14] El procedimiento para producir pentosano polisulfato según uno cualquiera de [11] a [13], en el que la materia prima derivada de planta es una materia prima derivada de la madera.

Desde otro punto de vista, la presente invención divulga:

la utilización de pentosano polisulfato según uno cualquiera de [1] a [6], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anticoagulante;

la utilización del pentosano polisulfato según uno cualquiera de [1] a [6], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para producir un anticoagulante;

el pentosano polisulfato según uno cualquiera de [1] a [6], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización como anticoagulante;

un procedimiento para inhibir la coagulación sanguínea, que comprende administrar a un ser humano o un animal una cantidad eficaz como humectante del pentosano polisulfato según uno cualquiera de [1] a [6], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

un procedimiento para el tratamiento de superficie de un dispositivo médico o un material médico, que comprende aplicar a una superficie del dispositivo médico o del material médico el pentosano polisulfato según uno cualquiera de [1] a [6], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención proporciona un pentosano polisulfato que presenta una actividad preferentemente para aplicaciones farmacéuticas, o que presenta estabilidad de almacenamiento. El pentosano polisulfato de la presente invención es útil como una composición farmacéutica, tal como un anticoagulante. La presente invención proporciona además un procedimiento económico y eficaz para producir el pentosano polisulfato.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es un diagrama que ilustra un procedimiento para producir pentosano polisulfato.

La figura 2 es un diagrama que ilustra un procedimiento para producir pentosano polisulfato.

La figura 3 es un gráfico que representa la relación entre el contenido de ácido urónico y la actividad anti-IIa o actividad anti-Xa de cada pentosano polisulfato.

La figura 4 es un gráfico que representa la relación entre el contenido de ácido urónico y la relación de actividad anti-Xa/anti-IIa de cada pentosano polisulfato.

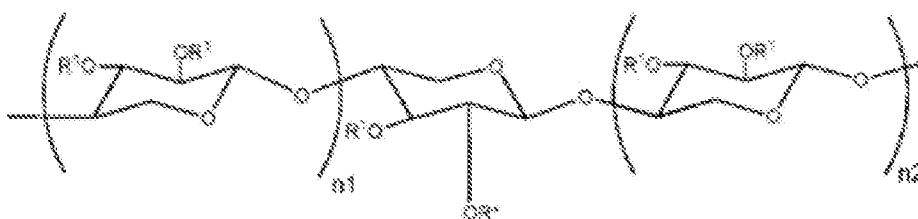
Descripción de formas de realización

La presente invención se describe a continuación en detalle. Las características constituyentes pueden describirse a continuación basándose en formas de realización típicas y ejemplos específicos; la presente invención, sin embargo, no se limita a tales formas de realización.

Pentosano polisulfato

El pentosano polisulfato es un compuesto obtenido mediante sulfatación de por lo menos un grupo hidroxilo de un xilooligosacárido. En la presente memoria descriptiva, el pentosano polisulfato incluye sales de pentosano polisulfato, solvatos de pentosano polisulfato, y solvatos de sales de pentosano polisulfato. Las sales de pentosano polisulfato son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos incluyen pentosano polisulfato de sodio, pentosano polisulfato de potasio, pentosano polisulfato de calcio, y similares. Los solvatos son preferentemente solvatos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de disolventes incluyen el agua.

El pentosano polisulfato presenta una estructura representada por la fórmula II. El pentosano polisulfato puede contener una estructura representada por la fórmula II, o puede contener dos o más estructuras representadas por la fórmula II. Cuando el pentosano polisulfato contiene dos o más estructuras representadas por la fórmula II, la estructura representada por la fórmula II es una estructura que representa una unidad de repetición de pentosano polisulfato.



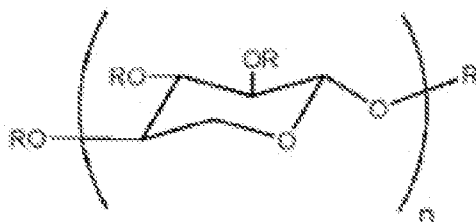
Fórmula II

En la fórmula II, cada R^1 representa independientemente un átomo de hidrógeno, $-\text{COCH}_3$ o $-\text{SO}_3\text{X}^1$ y por lo menos un R^1 de la molécula es $-\text{SO}_3\text{X}^1$, en el que X^1 representa un átomo de hidrógeno o un metal monovalente o divalente; y X^1 es preferentemente un átomo de hidrógeno, sodio, potasio o calcio, más preferentemente sodio, potasio o calcio, y particularmente preferentemente sodio. Además, n_1 y n_2 representan cada uno independientemente un número entero de 0 o más y de 30 o menos y por lo menos uno de n_1 y n_2 es un número entero de 1 o más.

En la fórmula II, $n_1 + n_2$ es de 3 a 30, más preferentemente de 3 a 10.

La porción que es un extremo de la estructura representada por la fórmula II y que no se une a una estructura representada por la fórmula II puede ser $-\text{OR}^1$. Es decir, $-\text{OR}^1$ puede unirse al extremo terminal izquierdo (lado n_1) de la fórmula II, mientras que $-\text{R}^1$ puede unirse al extremo terminal derecho (lado n_2) de la fórmula II. Resulta particularmente preferido que $-\text{OR}^{1\text{X}}$ se una al extremo terminal izquierdo (lado n_1) de la fórmula II y $-\text{R}^{1\text{X}}$ se una al extremo terminal derecho (lado n_2) de la fórmula II. En la fórmula II, $\text{R}^{1\text{X}}$ es un átomo de hidrógeno o $-\text{SO}_3\text{X}^1$; X^1 es un átomo de hidrógeno o un metal monovalente o divalente; y X^1 es preferentemente un átomo de hidrógeno, sodio, potasio o calcio, más preferentemente sodio, potasio o calcio, y particularmente preferentemente sodio.

R^* es un átomo de hidrógeno, $-\text{COCH}_3$, $-\text{SO}_3\text{X}^1$ o un residuo de ácido urónico sulfatado o no sulfatado. El residuo de ácido urónico sulfatado o no sulfatado puede representarse mediante la fórmula siguiente.

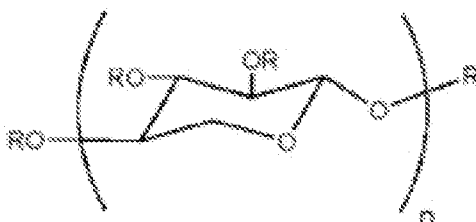


Fórmula I

X^2 representa un átomo de hidrógeno o un metal monovalente o divalente; preferentemente sodio, potasio o calcio; y particularmente preferentemente sodio. Cada R^1 representa independientemente un átomo de hidrógeno, $-\text{COCH}_3$ o $-\text{SO}_3\text{X}^1$, tal como se ha descrito anteriormente. * representa una posición de unión.

El pentosano polisulfato de la presente invención no incluye el pentosano polisulfato de fórmula II en la que R^* es un residuo de ácido urónico, o puede contener posiblemente una pequeña cantidad de dicho pentosano polisulfato. Específicamente, el pentosano polisulfato de la presente invención presenta un contenido de ácido urónico de 0.0% en masa a 2.0% en masa. El pentosano polisulfato de la presente invención presenta preferentemente un contenido de ácido urónico de 0.0% en masa a 1.0% en masa. Resulta particularmente preferido que el pentosano polisulfato de la presente invención presente un contenido de ácido urónico de sustancialmente 0.0% en masa. No es necesario que la proporción anterior se cumpla por una única molécula, sino que puede satisfacerse por el pentosano polisulfato como la totalidad de una mezcla de moléculas individuales.

Es decir, el pentosano polisulfato de la presente invención presenta preferentemente una estructura representada por la fórmula I.



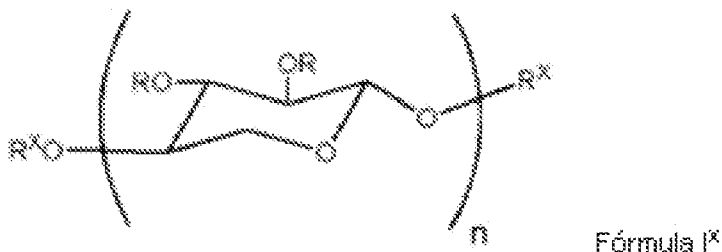
Fórmula I

En la fórmula I, cada R representa independientemente un átomo de hidrógeno, $-\text{COCH}_3$ o $-\text{SO}_3\text{X}$, y por lo menos un R por molécula es $-\text{SO}_3\text{X}$, en el que X representa un átomo de hidrógeno o un monovalente o divalente; y n

representa un número entero de 4 a 30.

El compuesto representado por la fórmula I es preferentemente un compuesto representado por la fórmula I^X siguiente. Es decir, resulta preferido que el terminal R no sea -COCH₃.

5



En la fórmula I^X, cada R^X representa independientemente un átomo de hidrógeno o -SO₃X.

10 En el pentosano polisulfato de la presente invención, se prefiere que 50% o más, más preferentemente 70% o más, y todavía más preferentemente 90% o más, del número total de R presentes en la fórmula II sean -SO₃X; y que el 8% o menos, más preferentemente 4% o menos, y todavía más preferentemente 1% o menos, del número total de R presentes en la fórmula II sean -COCH₃. Resulta particularmente preferido que ninguno de los R sea -COCH₃. Más específicamente, resulta particularmente preferido que cada R represente independientemente un átomo de hidrógeno o -SO₃X. Es decir, el pentosano polisulfato de la presente invención preferentemente no contiene grupos acetilo.

15

No es necesario que la proporción anterior se cumpla por una única molécula, sino que puede satisfacerse por el pentosano polisulfato como la totalidad de una mezcla de moléculas individuales.

20

X es preferentemente un átomo de hidrógeno, sodio, potasio o calcio. Es más preferentemente sodio, potasio o calcio, y todavía más preferentemente sodio.

25

n es 4 o más, y preferentemente 5 o más. Por otra parte, n es 30 o menos, preferentemente 25 o menos, y más preferentemente 20 o menos.

El pentosano polisulfato de la presente invención puede ser una mezcla de moléculas representadas por la fórmula I que sean diferentes entre sí en el valor de n, el tipo de sustituyente R y/o el grado de sustitución.

30 El pentosano polisulfato presenta una estructura obtenida por sulfatación de xilooligosacáridos. Entre los xilooligosacáridos, los xilooligosacáridos neutros son xilooligosacáridos que no contienen ácido urónico. Los xilooligosacáridos ácidos son xilooligosacáridos en los que por lo menos un ácido urónico está unido a por lo menos una de las unidades de xilosa en una molécula de xilooligosacárido. Es decir, los xilooligosacáridos ácidos presentan por lo menos un residuo de ácido urónico como cadena lateral por molécula de xilooligosacárido. El número medio de residuos de ácido urónico por molécula de xilooligosacárido ácido es preferentemente 1 o más y 3 o menos, más preferentemente 1 o más y 2 o menos. El número de residuos de ácido urónico contenidos por molécula de xilooligosacárido puede medirse mediante el procedimiento de carbazol-ácido sulfúrico, o el procedimiento colorimétrico que utiliza tetraborato de sodio.

35

40 El contenido de azufre del pentosano polisulfato de la presente invención es preferentemente de 10.0% en masa o superior, más preferentemente de 12.0% en masa o superior, todavía más preferentemente de 15,5% en masa o superior, y particularmente preferentemente de 16,5% en masa o superior. El contenido de azufre del pentosano polisulfato es preferentemente de 20.0% en masa o inferior. A este respecto, el contenido de azufre del pentosano polisulfato es un valor determinado según el procedimiento de combustión en matraz de oxígeno descrito en la Japanese Pharmacopoeia.

45

El pentosano polisulfato de la presente invención presenta un contenido de grupos acetilo de 0 a 2.0% en masa, preferentemente de 0 a 1.0% en masa, más preferentemente de 0 a 0.4% en masa, particularmente preferentemente de 0 a 0.3% en masa, y todavía más preferentemente sustancialmente de 0% en masa. Cuando el contenido de grupos acetilo del pentosano polisulfato es tal como se ha descrito anteriormente, puede obtenerse una actividad anti-Xa superior.

50

El contenido de grupos acetilo del pentosano polisulfato se puede calcular a partir de la relación integral de picos en una medición por RMN de ¹H. Específicamente, en primer lugar, la medición por RMN de ¹H se realiza utilizando una solución de medición por RMN de ¹H que contiene una cantidad específica de pentosano polisulfato y una cantidad específica de una sustancia patrón interna. Mediante la comparación del pico para el grupo acetilo con el pico para un grupo específico de la sustancia patrón interna en el espectro obtenido para obtener una relación integral de los mismos, se obtiene la cantidad molar de grupos acetilo en la solución. La cantidad molar de grupos

55

acetilo se multiplica entonces por 43; y el valor obtenido se divide por el peso molecular medio obtenido por separado, para obtener el % en masa de grupos acetilo.

5 El peso molecular medio en peso (Mw) del pentosano polisulfato de la presente invención no está particularmente limitado; y puede ser, por ejemplo, de 4000 o inferior, 3900 o inferior, o 3800 o inferior. En este caso, el límite inferior del peso molecular medio en peso (Mw) del pentosano polisulfato es preferentemente 1000.

10 El peso molecular medio en peso (Mw) del pentosano polisulfato puede ser superior a 4000, de 5000 o superior, de 7000 o superior, de 10000 o superior, de 15000 o superior, o de 20000 o superior.

El peso molecular medio en número (Mn) del pentosano polisulfato no está particularmente limitado; y puede ser, por ejemplo, de 4000 o inferior, de 3900 o inferior, de 3800 o inferior, o de 3750 o inferior. En este caso, el límite inferior del peso molecular medio en número (Mn) del pentosano polisulfato es preferentemente 300.

15 El peso molecular medio en número (Mn) del pentosano polisulfato puede ser de 5000 o superior, de 7000 o superior, de 10000 o superior, de 15000 o superior, o de 20000 o superior.

20 El peso molecular medio en peso (Mw) y el peso molecular medio en número (Mn) del pentosano polisulfato de la presente invención se pueden medir mediante GPC (cromatografía de permeación en gel). Como columna de GPC se pueden utilizar una columna YMC-Pack Diol-300 y una columna YMC-Pack Diol-60 (ambas fabricadas por YMC) conectadas entre sí. Las condiciones de GPC pueden ser, por ejemplo, las condiciones siguientes.

Eluyente: dihidrogenofosfato de potasio 25 mM/hidrogenofosfato de dipotasio 25 mM/cloruro de potasio 50 mM

25 Caudal: 0.7 ml/min

Temperatura de medición: 40 °C

30 Detector: detector del índice de refracción

El grado de dispersión del pentosano polisulfato es preferentemente de 1.00 o superior y de 1.6 o inferior, más preferentemente de 1.00 o superior y de 1.5 o inferior. El grado de dispersión del pentosano polisulfato asimismo es preferentemente de 1.00 o superior y de 1.4 o superior. El grado de dispersión (D) del pentosano polisulfato se calcula mediante la fórmula siguiente.

35
$$\text{Grado de dispersión (D)} = \text{Peso molecular medio en peso (Mw)} / \text{Peso molecular medio en número (Mn)}$$

40 El pentosano polisulfato obtenido mediante el procedimiento de producción de la presente invención descrito a continuación presenta una alta pureza, y tiende a presentar una distribución del peso molecular estrecha. El pentosano polisulfato obtenido mediante el procedimiento de producción de la presente invención presenta una excelente estabilidad de calidad.

Aplicaciones de pentosano polisulfato: composición farmacéutica y anticoagulante

45 El pentosano polisulfato de la presente invención puede utilizarse para aplicaciones, tales como productos farmacéuticos, alimentos y cosméticos. Por ejemplo, se puede proporcionar una composición farmacéutica que comprenda, como principio activo, el pentosano polisulfato de la presente invención (pentosano polisulfato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo). En particular, debido a que el pentosano polisulfato presenta una actividad anticoagulante, la composición farmacéutica descrita anteriormente puede utilizarse como anticoagulante.

55 En general, la actividad anticoagulante se basa en la actividad de inhibición de factores de coagulación sanguínea. Específicamente, cuando la actividad anticoagulante es alta, se inhibe una reacción de coagulación sanguínea. Los factores de coagulación sanguínea representan el sistema de acción de una serie de moléculas en un cuerpo vivo para coagular la sangre cuando se presenta una hemorragia etc. Muchos factores de coagulación sanguínea se activan sucesivamente para aglutinar de este modo fibrina, y detener la hemorragia en la zona de la hemorragia. Los ejemplos representativos de factores de coagulación sanguínea incluyen el factor Xa y el factor IIa. La coagulación sanguínea puede inhibirse mediante la inhibición de la actividad de estos factores.

60 La actividad inhibidora del factor Xa (actividad anti-Xa) del pentosano polisulfato es preferentemente de 0.10 UI/mg o superior, y más preferentemente de 0.12 UI/mg o superior.

65 La actividad inhibidora del factor IIa (actividad anti-IIa) del pentosano polisulfato es preferentemente de 0.50 UI/mg o inferior, más preferentemente de 0.40 UI/mg o inferior, y todavía más preferentemente de 0.30 UI/mg o inferior.

A este respecto, la actividad inhibidora del factor Xa (actividad anti-Xa) se puede medir utilizando el Test Team

(marca registrada) Heparin S (fabricado por Sekisui Medical Co., Ltd.).

La actividad inhibidora del factor IIa (actividad anti-IIa) se puede medir utilizando el Biophen heparin anti-IIa (fabricado por Hyphen BioMed).

La relación de actividad de la actividad inhibidora del factor Xa (actividad anti-Xa) de pentosano polisulfato con respecto a la actividad inhibidora del factor IIa (actividad anti-IIa) del pentosano polisulfato se encuentra preferentemente dentro de un intervalo predeterminado. Específicamente, la relación de actividad anti-Xa/actividad anti-IIa es preferentemente de 0.50 o superior, más preferentemente de 1.00 o superior, todavía más preferentemente de 1.10 o superior, y todavía más preferentemente de 1.20 o superior.

El pentosano polisulfato de la presente invención puede presentar una actividad anti-Xa, una actividad anti-IIa, y una relación de actividad anti-Xa/actividad anti-IIa que están controladas dentro de los intervalos descritos anteriormente. En particular, el pentosano polisulfato de la presente invención puede presentar una actividad anti-IIa suprimida inferior a la actividad anti-Xa. Cuando la relación de actividad anti-Xa/actividad anti-IIa se controla para que se encuentre dentro del intervalo mencionado anteriormente, la actividad anticoagulante puede aumentarse más eficazmente; y la aparición de efectos secundarios, tales como un aumento del riesgo de hemorragia o una disminución de plaquetas, puede suprimirse.

Una composición farmacéutica que comprende el pentosano polisulfato de la presente invención puede utilizarse, por ejemplo, como un agente de tratamiento de superficies para dispositivos médicos o materiales médicos. La composición farmacéutica puede usarse, por ejemplo, como un agente de tratamiento de superficies para órganos artificiales implantables, vasos sanguíneos artificiales, catéteres, endoprótesis vasculares, bolsas para sangre, lentes de contacto, lentes intraoculares e instrumentos auxiliares quirúrgicos. Los ejemplos de procedimientos para inmovilizar la composición farmacéutica sobre la superficie de un dispositivo médico o un material médico incluyen un procedimiento que comprende poner la composición farmacéutica en contacto con el dispositivo médico o el material médico, e irradiar la parte de contacto con radiación.

La composición farmacéutica puede presentarse en cualquier forma de dosificación, y puede con la misma puede formarse, por ejemplo, una preparación de administración oral, una inyección o una preparación externa.

Procedimiento para producir pentosano polisulfato

El pentosano polisulfato de la presente invención puede producirse mediante sulfatación de un xilooligosacárido neutro. El pentosano polisulfato de la presente invención se produce preferentemente mediante sulfatación de un xilooligosacárido neutro. El xilooligosacárido neutro puede obtenerse mediante extracción a partir de una materia prima derivada de planta, opcionalmente seguida de despolimerización, o mediante polimerización de D-xilosa.

El pentosano polisulfato de la presente invención puede obtenerse, por ejemplo, mediante un procedimiento para producir pentosano polisulfato, comprendiendo el procedimiento una primera etapa de obtención de un xilooligosacárido neutro a partir de una materia prima derivada de planta y una segunda etapa de obtención de pentosano polisulfato a partir del xilooligosacárido neutro, tal como se muestra en la figura 1. En este procedimiento, la primera etapa incluye una etapa de despolimerización de una materia prima derivada de planta. Dado que el procedimiento comprende la etapa de despolimerización de una materia prima derivada de planta y la etapa de sulfatación en este orden, el procedimiento puede producir de forma eficaz pentosano polisulfato. El procedimiento para producir pentosano polisulfato puede incluir además una etapa de desacetilación. Al incluir una etapa de desacetilación, el procedimiento puede producir un pentosano polisulfato que presente un bajo contenido de grupos acetilo.

Materia prima derivada de planta

Los xilooligosacáridos neutros pueden obtenerse mediante la despolimerización de materias primas derivadas de planta. Los ejemplos de materias primas derivadas de planta incluyen materias primas derivadas de la madera, materias primas derivadas de semillas, materias primas derivadas de granos, materias primas derivadas de frutas y similares. Además, los ejemplos de materias primas derivadas de planta que pueden utilizarse incluyen algodones tales como línteres de algodón y borra de algodón; plantas herbáceas tales como kenaf, cáñamo, ramio y paja de arroz; y similares. Las materias primas mencionadas anteriormente derivadas de diversas fuentes asimismo pueden utilizarse como materia prima derivada de planta en combinación.

De entre las mismas, se utilizan preferentemente materias primas derivadas de la madera como materia prima derivada de planta. Los ejemplos de materias primas derivadas de la madera utilizables incluyen materias primas de madera tales como maderas blandas y maderas duras. La materia prima derivada de la madera es preferentemente por lo menos una seleccionada de entre maderas blandas y maderas duras, utilizándose más preferentemente maderas duras. La materia prima derivada de la madera puede ser una mezcla de madera blanda y madera dura. Asimismo se puede utilizar una corteza como materia prima derivada de la madera.

Los ejemplos de maderas duras incluyen haya, *Eucalyptus globulus*, *Eucalyptus grandis*, *Eucalyptus urograndis*, *Eucalyptus pellita*, *Eucalyptus braciiana*, *Acacia mearnsii* y similares. Los ejemplos de maderas blandas incluyen cedro japonés, ciprés japonés, pino, hiba, cicuta japonesa y similares.

- 5 La materia prima derivada de la madera presenta preferentemente un peso específico de 450 kg/m³ o superior y de 700 kg/m³ o inferior, y más preferentemente de 500 kg/m³ o superior y de 650 kg/m³ o inferior. Cuando la materia prima derivada de la madera presenta un peso específico dentro del intervalo descrito anteriormente, la eficacia de producción de xilooligosacárido neutro puede mejorarse adicionalmente.
- 10 La materia prima derivada de la madera es preferentemente astillas de madera obtenidas mediante trituración de una o más de las maderas mencionadas anteriormente. Cuando se utilizan astillas de madera como materia prima derivada de planta, la despolimerización de una materia prima derivada de planta puede realizarse de forma eficaz, y la eficacia de producción de xilooligosacárido neutro puede mejorarse.

15 Primera etapa

Etapa de despolimerización

- 20 La primera etapa incluye una etapa de despolimerización de una materia prima derivada de planta. En la etapa de despolimerización de una materia prima derivada de planta, la materia prima derivada de planta se descompone químicamente y/o físicamente para producir un xilooligosacárido neutro. Los ejemplos de la etapa de descomposición química y/o física incluyen una etapa de tratamiento térmico, una etapa de tratamiento alcalino, una etapa de tratamiento ácido, una etapa de tratamiento enzimático, una etapa de tratamiento con líquido iónico, una etapa de tratamiento catalítico y similares. De entre estas etapas, la etapa de despolimerización es
- 25 preferentemente una etapa de tratamiento térmico o una etapa de tratamiento enzimático; y es más preferentemente una etapa de tratamiento térmico. La etapa de tratamiento térmico puede ser una etapa de calentamiento y presurización.

- 30 La etapa de despolimerización se realiza preferentemente en condiciones no alcalinas (a un pH de 9 o inferior, y preferentemente a un pH de 8 o inferior).

- 35 La etapa de tratamiento térmico es una etapa de calentamiento de una materia prima derivada de planta en presencia de una solución. Debido a que la materia prima derivada de planta se hidroliza en dicha etapa de tratamiento térmico, la etapa de tratamiento térmico a veces se denomina etapa de tratamiento de hidrólisis o etapa de tratamiento de prehidrólisis. La solución usada en la etapa de tratamiento térmico es preferentemente agua. La relación (relación en masa) de agua con respecto a la materia prima derivada de planta se encuentra preferentemente en el intervalo de 1:1 a 1:10. Cuando la relación de agua con respecto a la materia prima derivada de planta se establece dentro del intervalo descrito anteriormente, la reacción de hidrólisis se puede realizar de
- 40 forma eficaz. El agua usada en la etapa de tratamiento térmico puede ser agua añadida aparte de la materia prima derivada de planta; o una parte del agua puede ser agua contenida originariamente en la materia prima derivada de planta.

- 45 En la etapa de tratamiento térmico, asimismo se pueden añadir otros productos químicos, además de la materia prima derivada de planta y agua. Los ejemplos de estos otros productos químicos incluyen álcalis, ácidos y agentes quelantes. Además, asimismo pueden añadirse productos químicos que favorecen directamente o indirectamente la despolimerización de polisacáridos, tales como inhibidores de la incrustación, agentes de control de brea y líquidos iónicos.

- 50 La etapa de tratamiento térmico es una etapa de calentamiento de una materia prima derivada de planta en presencia de agua. La temperatura de calentamiento (temperatura del líquido) en esta etapa es preferentemente de 30 °C o superior, más preferentemente de 50 °C o superior, todavía más preferentemente de 75 °C o superior, todavía más preferentemente de 90 °C o superior, particularmente preferentemente de 100 °C o superior, y de la manera más preferente de 120 °C o superior. Por otra parte, la temperatura de calentamiento (temperatura del líquido) es preferentemente de 300 °C o inferior, más preferentemente de 250 °C o inferior, y todavía más
- 55 preferentemente de 200 °C o inferior.

- 60 El tiempo de tratamiento en la etapa de tratamiento térmico puede determinarse, según sea apropiado, según la temperatura de tratamiento. El tiempo de tratamiento es, por ejemplo, preferentemente de 5 minutos o más, más preferentemente de 10 minutos o más, y todavía más preferentemente de 20 minutos o más. El factor P expresado mediante la fórmula siguiente es un producto de la temperatura de tratamiento térmico y el tiempo de tratamiento térmico. Resulta preferido ajustar el factor P dentro de un intervalo preferido.

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

En la fórmula anterior, P representa un factor P, T representa una temperatura absoluta ($^{\circ}\text{C} + 273,5$), t representa el tiempo de tratamiento térmico y $K_{H_1(T)}/K_{100^{\circ}\text{C}}$ representa la tasa relativa de hidrólisis de enlaces glicosídicos.

5 En la etapa de tratamiento térmico, el factor P se establece preferentemente en 200 o más, más preferentemente 250 o más, y todavía más preferentemente 300 o más. Por otra parte, el factor P es preferentemente 1000 o menos. En la etapa de tratamiento térmico, el factor P se ajusta según sea apropiado de modo que el grado de polimerización medio y el peso molecular del xilooligosacárido neutro puedan encontrarse dentro de los intervalos deseados, de modo que pueda ajustarse el peso molecular del pentosano polisulfato obtenido.

10 En la etapa de tratamiento térmico, la solución que contiene una materia prima derivada de planta presenta preferentemente un pH de 9 o inferior, más preferentemente un pH de 8 o inferior, y todavía más preferentemente un pH de 7 o inferior. Es decir, la etapa de tratamiento térmico se realiza preferentemente en condiciones no alcalinas. Los valores del pH descritos anteriormente se refieren al pH de la solución antes del tratamiento térmico.

15 En la etapa de tratamiento térmico, un ácido derivado de materia prima puede disociarse, y la hidrólisis ácida puede transcurrir por lo menos parcialmente. Los ejemplos de ácidos derivados de materia prima vegetal incluyen ácidos orgánicos, tales como ácido acético y ácido fórmico. En este caso, el pH de la solución que contiene una materia prima derivada de planta se reduce adicionalmente después de la hidrólisis ácida.

20 El procedimiento para producir pentosano polisulfato comprende preferentemente una etapa de tratamiento térmico como primera etapa. Esto puede mejorar la eficacia de la producción de xilooligosacárido neutro, y mejorar adicionalmente la eficacia de la producción de pentosano polisulfato. Cuando el procedimiento incluye una etapa de tratamiento térmico como primera etapa, el número de etapas requeridas para producir xilooligosacárido neutro puede reducirse significativamente, en comparación con los procedimientos convencionales. Al incluir un tratamiento térmico en condiciones no alcalinas como primera etapa, el procedimiento puede producir eficazmente xilooligosacárido neutro con la coloración suprimida, debido a que el xilooligosacárido neutro no está sustituido con ácido hexenurónico.

30 La etapa de despolimerización es preferentemente una etapa de tratamiento térmico; sin embargo, puede ser una etapa distinta de la etapa de tratamiento térmico. Por ejemplo, cuando la etapa de despolimerización es una etapa de tratamiento enzimático, la etapa de despolimerización incluye una etapa de mezclado de una materia prima derivada de planta con una enzima. Los ejemplos de enzimas utilizables incluyen hemicelulasa y similares. Los ejemplos específicos incluyen preparaciones enzimáticas disponibles comercialmente, tales como Cellulosin HC100 (nombre comercial, producida por HBI Enzymes Inc.), Cellulosin TP25 (nombre comercial, producida por HBI Enzymes Inc.), Cellulosin HC (nombre comercial, producida por HBI Enzymes Inc.), Cartazyme (nombre comercial, producida por Clariant AG), Ecopulp (nombre comercial, producida por Rhom Enzyme GmbH), Sumizyme (nombre comercial, producida por Shin Nihon Chemicals Corporation), Pulpzyme (producida por Novo Nordisk) y Multifect 720 (Genencor); y xilanasa producida por microorganismos pertenecientes al género *Trichoderma*, género *Thermomyces*, género *Aureobasidium*, género *Streptomyces*, género *Aspergillus*, género *Clostridium*, género *Bacillus*, género *Thermotoga*, género *Thermoascus*, género *Cardoceram*, género *Thermomonospora*, o similares.

45 En la etapa de tratamiento enzimático, se añade una enzima a una solución preparada mezclando una materia prima derivada de planta con agua. La temperatura de la solución durante este tratamiento es preferentemente de 10°C o superior y de 90°C o inferior, y más preferentemente de 30°C o superior y de 60°C o inferior. La temperatura de la solución es preferentemente una temperatura próxima a la temperatura óptima de la enzima utilizada. El pH de la solución asimismo se ajusta preferentemente a un intervalo en el que se potencie la actividad de la enzima. Por ejemplo, el pH de la solución se ajusta preferentemente a un pH de 3 o superior y un pH de 10 o inferior.

50 Cuando la etapa de despolimerización es una etapa de tratamiento alcalino o una etapa de tratamiento ácido, la etapa de despolimerización comprende una etapa de mezclado de una materia prima derivada de planta con una solución alcalina o una solución ácida. En la etapa de tratamiento alcalino, se añade preferentemente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. En la etapa de tratamiento ácido, se añade preferentemente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético o similares. En tales casos asimismo, se puede llevar a cabo un calentamiento o una presurización, según sea apropiado.

60 Cuando la etapa de despolimerización es por lo menos una seleccionada de una etapa de tratamiento enzimático, una etapa de tratamiento alcalino y una etapa de tratamiento ácido, el procedimiento de producción puede comprender además, después de la etapa de tratamiento, una etapa de estrujamiento, una etapa de extracción, una etapa de calentamiento, una etapa de filtración, una etapa de separación, una etapa de purificación, una etapa de concentración, una etapa de desalinización o similares. El procedimiento puede comprender además una etapa de reducción del peso molecular realizada después de la etapa de tratamiento. Los ejemplos de otras etapas incluyen las etapas descritas en el documento JP2003-183303A.

65

Etapa de filtración

La primera etapa puede comprender además una etapa de filtración realizada después de la etapa de despolimerización descrita anteriormente. En la etapa de filtración, la mezcla de reacción se separa en sólidos de la materia prima derivada de planta y una solución distinta de los sólidos. Más específicamente, cuando la primera etapa incluye una etapa de filtración realizada después de la etapa de despolimerización, el producto de reacción se separa en sólidos, que se utilizan como una materia prima de pulpa, y un filtrado. Los sólidos utilizados como materia prima de pulpa se someten a una etapa de digestión o similar como etapa posterior, para proporcionar una materia prima de celulosa (pulpa de disolución).

El filtrado recuperado se puede separar en una capa gaseosa y una capa líquida. Dado que la capa gaseosa contiene una gran cantidad de furfurales, los furfurales pueden aislarse recogiendo estos furfurales de la capa gaseosa. Por otra parte, la capa líquida contiene una gran cantidad de hemicelulosa que incluye xilooligosacárido neutro y xilooligosacárido ácido. En la etapa descrita a continuación, el xilooligosacárido neutro contenido en esta capa líquida puede separarse y purificarse.

Etapa de separación y purificación

La primera etapa puede comprender además una etapa de separación y purificación realizada después de la etapa de despolimerización. Cuando la primera etapa comprende la etapa de filtración descrita anteriormente, se proporciona preferentemente una etapa de separación y purificación después de la etapa de filtración.

La figura 2 es un diagrama de flujo en el que se proporciona una etapa de filtración después de la etapa de despolimerización, y se proporciona una etapa de separación y purificación después de la etapa de filtración. La primera etapa puede incluir una etapa de separación y purificación inmediatamente después de la etapa de despolimerización. Sin embargo, la primera etapa incluye preferentemente una etapa de filtración realizada después de la etapa de despolimerización; e incluye una etapa de separación de xilooligosacárido neutro a partir del filtrado obtenido, y purificación del xilooligosacárido neutro. La etapa de filtración puede proporcionarse como parte de la etapa de separación y purificación; o puede proporcionarse como una etapa que es independiente de la etapa de separación y purificación, tal como se representa en la figura 2. La etapa de separación y purificación es una etapa de separación y purificación de xilooligosacárido neutro. Dado que el filtrado obtenido en la etapa de filtración contiene diversos sacáridos, tales como xilooligosacárido ácido, además de xilooligosacárido neutro, la etapa de separación y purificación asimismo es una etapa de eliminación de tales xilooligosacáridos distintos del xilooligosacárido neutro.

En la etapa de separación y purificación, por ejemplo, se utilizan preferentemente cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de afinidad, filtración en gel, tratamiento de intercambio iónico, tratamiento con membrana NF, tratamiento con membrana UF, tratamiento con membrana RO, tratamiento con carbón activado o procedimientos similares. En la etapa de separación y purificación, asimismo resulta preferido realizar los procedimientos anteriores en combinación. En particular, cuando se realiza una cromatografía de intercambio iónico en la separación y purificación, el xilooligosacárido neutro puede separarse y purificarse selectivamente. En la cromatografía de intercambio iónico, se adsorbe xilooligosacárido ácido; en consecuencia, puede obtenerse principalmente xilooligosacárido neutro a partir del permeado. Más específicamente, el líquido de azúcar se trata en primer lugar con una resina de intercambio catiónico fuerte para eliminar iones metálicos del líquido de azúcar. Posteriormente, utilizando una resina de intercambio aniónico fuerte, se eliminan iones sulfato o similares del líquido de azúcar. El líquido de azúcar resultante se trata con una resina de intercambio aniónico débil para adsorber xilooligosacárido ácido sobre la resina.

Etapa de concentración

La primera etapa puede comprender además una etapa de concentración. La etapa de concentración se proporciona preferentemente, por ejemplo, después de la etapa de filtración y antes de la etapa de separación y purificación, tal como se muestra en la figura 2. Cuando la primera etapa incluye dicha etapa de concentración, la etapa de separación y purificación se puede realizar de manera más eficaz, aumentando de este modo la eficacia de producción de pentosano polisulfato.

Los ejemplos de la etapa de concentración incluyen una etapa de tratamiento con membrana utilizando una membrana NF, una membrana de ultrafiltración, una membrana de ósmosis inversa o similares; una etapa de concentración utilizando evaporación, etc.; y similares.

En la etapa de concentración, la solución se concentra preferentemente de modo que el contenido de xilooligosacáridos neutros sea de 10% o superior y de 80% o inferior, y más preferentemente de 20% o superior y de 60% o inferior, con respecto a la masa total del concentrado.

Etapa de deshidratación

En la primera etapa, el xilooligosacárido neutro puede obtenerse en forma de una solución de xilooligosacárido neutro; o puede someterse a una etapa de deshidratación y obtenerse de este modo en forma de un concentrado de xilooligosacárido neutro o un polvo de xilooligosacárido neutro. Cuando se va a producir un polvo de xilooligosacárido neutro, el procedimiento de producción comprende además preferentemente una etapa de pulverización realizada después de la etapa de separación y purificación. Cuando se incluye una etapa de deshidratación en la presente invención, la sulfatación en la etapa de sulfatación descrita a continuación puede realizarse de forma más eficaz.

En la etapa de pulverización, la solución de xilooligosacárido neutro obtenida en la etapa de separación y purificación se trata, por ejemplo, utilizando un secador por pulverización, un dispositivo de liofilización, un dispositivo de secado por aire caliente o un disolvente orgánico hidrosoluble, para obtener de este modo un polvo de xilooligosacárido neutro.

Segunda etapa

Etapas de sulfatación

El xilooligosacárido neutro obtenido en la primera etapa se sulfata en una segunda etapa para obtener de este modo pentosano polisulfato. Es decir, la segunda etapa comprende una etapa de sulfatación.

El grado medio de polimerización del xilooligosacárido neutro que se va a someter a sulfatación se ajusta preferentemente, según sea apropiado, según el peso molecular del pentosano polisulfato que se va a obtener como producto final.

El grado de polimerización medio de los xilooligosacáridos neutros se puede calcular dividiendo la cantidad total de azúcar del xilooligosacárido neutro entre la cantidad de azúcar reductor. En el cálculo de la cantidad total de azúcar, en primer lugar, se mantiene una solución ácida de xilooligosacárido a 50 °C y se centrifuga a 15000 rpm durante 15 minutos. A continuación, la cantidad total de azúcar del sobrenadante se cuantifica mediante el procedimiento de fenol-ácido sulfúrico ("Kangento no Teiryō-Ho (Procedimiento de cuantificación de azúcar reductor)"; publicado por el Gakkai Shuppan Center). La curva de calibración que se va a utilizar en la cuantificación se produce utilizando D-xilosa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La cantidad de azúcar reductor se cuantifica mediante el procedimiento de Somogyi-Nelson ("Kangento no Teiryō-Ho (Procedimiento de cuantificación de azúcar reductor)"; publicado por el Gakkai Shuppan Center). La curva de calibración que se va a utilizar en esta cuantificación asimismo se produce utilizando D-xilosa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

En la etapa de sulfatación, se añade ácido sulfúrico o un derivado de ácido sulfúrico a la solución de xilooligosacárido neutro para sulfatar el xilooligosacárido neutro. Los ejemplos de derivados de ácido sulfúrico incluyen complejo de trióxido de azufre y piridina, ácido clorosulfónico y similares. En esta etapa, la concentración de la solución de xilooligosacárido neutro es preferentemente de 0.1% en masa o superior y de 20% en masa o inferior, y se añade preferentemente ácido sulfúrico a la solución de xilooligosacárido neutro que presenta dicha concentración en una cantidad de 0.1% en masa o superior y de 50% en masa o inferior. La solución neutra de xilooligosacáridos después de la adición de ácido sulfúrico presenta preferentemente un pH de 7 o superior.

Etapas de purificación posterior a la sulfatación

La segunda etapa puede comprender además una etapa de purificación posterior a la sulfatación realizada después de la sulfatación. Cuando la segunda etapa incluye dicha etapa de purificación posterior a la sulfatación, se puede obtener un pentosano polisulfato de alta pureza.

En la etapa de purificación posterior a la sulfatación, por ejemplo, se utiliza preferentemente centrifugación, filtración con membrana, diálisis, tratamiento con disolvente orgánico hidrosoluble, tratamiento con carbono activado o un procedimiento similar. De entre los mismos, se utilizan preferentemente el tratamiento con disolvente orgánico hidrosoluble y el tratamiento con carbón activado, debido a que el pentosano polisulfato sulfonado puede separarse y purificarse selectivamente.

Etapas de pulverización

En la segunda etapa, el pentosano polisulfato sulfatado puede obtenerse en forma de una solución de pentosano polisulfato; o puede someterse a una etapa de pulverización y, por lo tanto, obtenerse en forma de un polvo de pentosano polisulfato. Cuando se va a producir un polvo de pentosano polisulfato, la segunda etapa incluye preferentemente además una etapa de pulverización realizada después de la etapa de purificación posterior a la sulfatación.

En la etapa de pulverización, la solución de pentosano polisulfato obtenida en la etapa de purificación posterior a la sulfatación puede tratarse, por ejemplo, utilizando un secador por pulverización, un dispositivo de liofilización, un dispositivo de secado con aire caliente, un disolvente orgánico hidrosoluble, o similares, para obtener de ese

modo un polvo de pentosano polisulfato.

El pentosano polisulfato se obtiene realizando la segunda etapa descrita anteriormente. El pentosano polisulfato así obtenido presenta preferentemente un contenido de azufre de 10% en masa o superior a 20% en masa o inferior, con respecto a la masa total del pentosano polisulfato. El contenido de azufre de pentosano polisulfato puede medirse mediante el procedimiento de combustión en matraz de oxígeno de las General Tests de la Japanese Pharmacopoeia.

Etapa de desacetilación

En la producción de pentosano polisulfato, se puede realizar una desacetilación. La etapa de desacetilación se realiza preferentemente en cualquier etapa después de la etapa de despolimerización. La etapa de desacetilación puede reducir el contenido de grupos acetilo del pentosano polisulfato. Específicamente, la etapa de desacetilación es una etapa de adición de una base a una solución que contiene una sustancia obtenida a partir de una materia prima derivada de planta, tal como un xilooligosacárido neutro (asimismo denominada en la presente memoria "solución que contiene xilooligosacárido neutro o similar"), para ajustar la solución a un pH de 11 o superior. En la etapa de desacetilación, la solución obtenida después de la despolimerización, el filtrado obtenido mediante la etapa de filtración, la solución que contiene xilooligosacárido neutro después de la etapa de separación y purificación y antes de la etapa de sulfatación, la solución que contiene xilooligosacárido neutro después de la etapa de sulfatación (pentosano polisulfato), o similares, se pueden ajustar a un pH de 11 o superior. Entre estas soluciones, cuando la solución que contiene xilooligosacárido neutro después de la etapa de separación y purificación y antes de la etapa de sulfatación se ajusta a un pH de 11 o superior, puede obtenerse un pentosano polisulfato que presenta una calidad estable y un contenido reducido de grupos acetilo, y los sitios en los que se unieron grupos acetilo asimismo pueden sulfatarse. Por lo tanto, la eficacia de sulfatación y, por lo tanto, la eficacia de producción de pentosano polisulfato pueden aumentarse. Cuando la solución que contiene xilooligosacárido obtenida después de la etapa de sulfatación (pentosano polisulfato) se ajusta a un pH de 11 o superior, la etapa de purificación se puede realizar de una forma más eficaz. La solución que contiene xilooligosacárido neutro o similar es preferentemente una solución acuosa. La solución que contiene xilooligosacárido neutro asimismo puede denominarse en la presente memoria solución de xilooligosacárido neutro.

El pH aplicado en la etapa de desacetilación es preferentemente un pH de 11 a 14, y más preferentemente un pH de 12 a 13. La solución que se va a someter a la etapa de desacetilación se mantiene preferentemente a un pH de 11 o superior durante 0.5 horas o más, más preferentemente a un pH de 11 o superior durante 1.0 horas o más, todavía más preferentemente a un pH de 11 o superior durante 2.0 horas o más, y particularmente preferentemente a un pH de 11 o superior durante 3.0 horas o más. En particular, cuando el pH es inferior a 12, la solución se mantiene preferentemente durante 1.0 horas o más. Las condiciones particularmente preferidas pueden ser, por ejemplo, condiciones en las que la solución se mantiene a un pH de 12 a 13 durante 3 horas o más.

Mientras la solución se mantiene en el intervalo de pH descrito anteriormente, la solución preferentemente se agita. La temperatura aplicada mientras la solución se mantiene en el intervalo de pH descrito anteriormente no está particularmente limitada, pero es preferentemente la temperatura ambiente.

En la etapa de desacetilación, puede añadirse una base a la solución que va a someterse a la etapa de desacetilación (una solución que contiene xilooligosacárido neutro o similar). La base que se va a añadir no está particularmente limitada, siempre que se pueda lograr el pH deseado. La base es preferentemente hidróxido de sodio.

La etapa de desacetilación puede comprender una etapa de ajuste del pH para ajustar a un pH inferior a 11 el pH de una solución que presenta un pH de 11 o superior, que es resultado de la adición de una base después de mantenerse al pH descrito anteriormente. En la etapa de ajuste del pH, la solución se puede ajustar a, por ejemplo, un pH de 9 o inferior, un pH de 8 o inferior, un pH de 7 o inferior, un pH de 6 o inferior, un pH de 5 o inferior, o un pH de 4 o inferior. El ajuste puede realizarse mediante la adición de un ácido. Los ejemplos de ácidos utilizables incluyen ácido clorhídrico.

La etapa de desacetilación comprende preferentemente una etapa de desalación realizada después de la etapa de ajuste de pH. La desalación puede realizarse, por ejemplo, utilizando una membrana de diálisis o una membrana NF.

La etapa de desacetilación puede comprender además una etapa de pulverización del producto obtenido para el tratamiento subsiguiente.

Otras etapas

Etapa de ajuste del peso molecular

El procedimiento de producción de pentosano polisulfato puede comprender además una etapa de ajuste del peso

molecular entre la primera etapa y la segunda etapa. Cuando el procedimiento de producción de pentosano polisulfato incluye una etapa de desacetilación, la etapa de ajuste del peso molecular puede realizarse antes o después de la etapa de desacetilación. La figura 2 es un diagrama de flujo que incluye una etapa de ajuste del peso molecular entre la primera etapa y la segunda etapa. Tal como se muestra en la figura 2, en la etapa de ajuste del peso molecular, se ajusta el peso molecular del xilooligosacárido neutro obtenido en la primera etapa. Por ejemplo, en la etapa de ajuste del peso molecular, el peso molecular del xilooligosacárido neutro puede reducirse.

En la etapa de ajuste del peso molecular, se puede obtener un pentosano polisulfato que presenta un peso molecular medio en peso de 1000 o superior y de 30000 o inferior realizando, por ejemplo, un tratamiento ácido, un tratamiento alcalino, un tratamiento enzimático, un tratamiento con membrana NF, un tratamiento con membrana UF, un tratamiento con membrana RO, un tratamiento de filtración en gel, un tratamiento con carbón activado, un tratamiento de intercambio iónico, un tratamiento de electrodiálisis o similares. Asimismo es posible utilizar un procedimiento de recogida selectiva de pentosano polisulfato que presente el peso molecular medio en peso deseado realizando un tratamiento con membrana o similar en la etapa de ajuste del peso molecular.

Etapa de separación y purificación posterior al ajuste del peso molecular

El procedimiento de producción de pentosano polisulfato puede comprender además una etapa de separación y purificación posterior al ajuste del peso molecular realizada después de la etapa de ajuste del peso molecular. Los ejemplos de la etapa de separación y purificación posterior al ajuste del peso molecular pueden incluir filtración en gel, tratamiento de intercambio iónico, tratamiento con membrana NF, tratamiento con membrana UF, tratamiento con membrana RO, tratamiento de electrodiálisis, tratamiento con carbón activado, tratamiento con disolvente orgánico hidrosoluble, tratamiento cromatográfico y similares. Cuando el procedimiento de producción incluye dicha etapa de separación y purificación posterior al ajuste del peso molecular, puede recogerse selectivamente el xilooligosacárido neutro que presenta el peso molecular deseado obtenido en la etapa de ajuste del peso molecular, y se puede obtener eficazmente pentosano polisulfato que presente una distribución estrecha de pesos moleculares.

Ejemplos

Las características de la presente invención se describen a continuación más específicamente haciendo referencia a los ejemplos de producción. Los materiales, las cantidades usadas, las proporciones, el contenido de tratamiento, los procedimientos de tratamiento y similares descritos en los siguientes ejemplos de producción pueden cambiarse apropiadamente en la medida en que dichos cambios no se aparten del espíritu de la presente invención. En consecuencia, el alcance de la presente invención no debe interpretarse como limitado por los siguientes ejemplos específicos.

Producción de xilooligosacárido neutro

Se añadieron cuarenta partes en masa de agua a 10 partes en masa de astillas de madera (madera dura), y se realizó un tratamiento térmico a 160 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se sometió después a separación sólido-líquido utilizando una prensa de tornillo (fabricada por Shinryo Seisakusho: 250 x 1000 SPH-EN), y se recuperó el filtrado. El filtrado se filtró a través de un filtro de manga con un tamaño micrométrico de 1 µm (fabricado por ISP Filters). Después de añadir 5 partes en masa de carbón activado (PM-SX; fabricado por Mikura Kasei Kabushiki Kaisha) al filtrado obtenido y de permitir que el tratamiento transcurriera a 50 °C durante 2 horas, la mezcla de tratamiento, incluido el carbón activado, se filtró adicionalmente a través de un filtro cerámico con un tamaño micrométrico de 0.2 µm (fabricado por Nihon Pall Co., Ltd.) para recuperar un filtrado transparente. Después de concentrar el filtrado transparente 20 veces con una membrana de ósmosis inversa (NTR-7450; fabricada por Nitto Denko Corporation) para obtener un líquido de azúcar concentrado, el líquido de azúcar concentrado se hizo pasar a SV 1.5 a través de un sistema de resina de intercambio iónico del tipo de 4 torres y 4 lechos que consistía en una resina catiónica fuerte (PK-218; fabricada por Mitsubishi Chemical Corporation), una resina aniónica débil (WA30; fabricada por Mitsubishi Chemical Corporation), una resina catiónica fuerte (PK-218; fabricada por Mitsubishi Chemical Corporation) y una resina aniónica débil (WA30; fabricada por Mitsubishi Chemical Corporation) para recuperar de este modo una solución de xilooligosacárido neutro. Se añadió hidróxido de sodio a la solución de xilooligosacárido neutro obtenida para alcanzar un pH de 13, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para su desacetilación. Después de añadir ácido clorhídrico a la solución obtenida para alcanzar un pH inferior a 5 y de retirar la sal obtenida utilizando una membrana de diálisis (Spectra/Por 7, membrana CE, MWCO 100-500; fabricada por Spectrum), la mezcla resultante se pulverizó utilizando un dispositivo de liofilización (fabricado por Eyela).

Producción de xilooligosacárido ácido

Se añadieron cuarenta partes en masa de agua a 10 partes en masa de astillas de madera (madera dura), y se realizó un tratamiento térmico a 160 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se sometió después a separación sólido-líquido utilizando una prensa de tornillo (fabricada por Shinryo Seisakusho: 250 x 1000 SPH-EN), y se recuperó el filtrado. El filtrado se filtró adicionalmente a través de un filtro de manga con un tamaño micrométrico

de 1 µm (fabricado por ISP Filters). Después de añadir 5 partes en masa de carbón activado (PM-SX; fabricado por Mikura Kasei Kabushiki Kaisha) para tratar el filtrado a 50 °C durante 2 horas, la mezcla de tratamiento, incluido el carbón activado, se filtró adicionalmente a través de un filtro cerámico con un tamaño micrométrico de 0.2 µm (fabricado por Nihon Pall Co., Ltd.) para recuperar un filtrado transparente. Después de concentrar el filtrado transparente 20 veces con una membrana de ósmosis inversa (NTR-7450; fabricada por Nitto Denko Corporation) para obtener un líquido de azúcar concentrado, el líquido de azúcar concentrado se hizo pasar a SV 1.5 a través de un sistema de resina de intercambio iónico del tipo de 4 torres y 4 lechos que consistía en una resina catiónica fuerte (PK-218; fabricada por Mitsubishi Chemical Corporation), una resina aniónica débil (WA30; fabricada por Mitsubishi Chemical Corporation), una resina catiónica fuerte (PK-218; fabricada por Mitsubishi Chemical Corporation) y una resina aniónica débil (WA30; fabricada por Mitsubishi Chemical Corporation). El xilooligosacárido ácido se adsorbió en la resina aniónica débil de la segunda y cuarta torres. A continuación, se hizo pasar una solución acuosa de cloruro de sodio 50 mM a través de la segunda y cuarta torres a SV 1.5 para recuperar una solución de xilooligosacárido ácido. Se añadió hidróxido de sodio a la solución de xilooligosacárido ácido obtenida para alcanzar un pH de 13, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para su desacetilación. Después de añadir ácido clorhídrico a la solución resultante para alcanzar un pH inferior a 5 y de realizar la desalación utilizando una membrana de diálisis (Spectra/Por 7, membrana CE, MWCO 100-500; fabricada por Spectrum) y la mezcla resultante se pulverizó utilizando un dispositivo de liofilización (fabricado por Eyela).

20 Producción de pentosano polisulfato de sodio

Ejemplo 1

Se dispusieron 25 ml de N,N-dimetilformamida, 12.4 g de complejo de trióxido de azufre y piridina y 1.5 g de polvo de xilooligosacárido neutro producido mediante el procedimiento descrito anteriormente en un matraz separable de 100 ml, y se permitió que la reacción transcurriera a 40 °C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción obtenida se añadió gota a gota a 500 ml de etanol. El precipitado generado se recogió por filtración, y se añadieron 30 ml de agua para disolver el precipitado en la misma. Se añadió una solución de hidróxido de sodio a la solución obtenida para alcanzar un pH de 10. La solución resultante se añadió gota a gota a 500 ml de etanol, y el precipitado obtenido se recogió después por filtración. A continuación, se añadieron 30 ml de agua para disolver el precipitado en la misma; y se añadió carbón activado a la solución y se realizó una agitación, seguida de filtración. El filtrado se concentró utilizando un evaporador, y se pulverizó utilizando un dispositivo de liofilización (fabricado por Eyela).

35 Ejemplo 2

Se obtuvo pentosano polisulfato de sodio de la misma forma que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una mezcla de 1.125 g de polvo de xilooligosacárido neutro y 0.375 g de xilooligosacárido ácido en lugar de 1.5 g del polvo de xilooligosacárido neutro del ejemplo 1.

40

Ejemplo 3

Se obtuvo pentosano polisulfato de sodio de la misma forma que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una mezcla de 0.75 g de polvo de xilooligosacárido neutro y 0.75 g de xilooligosacárido ácido en lugar de 1.5 g del polvo de xilooligosacárido neutro del ejemplo 1.

45

Ejemplo comparativo 1

Se obtuvo pentosano polisulfato de sodio de la misma forma que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó una mezcla de 0.375 g de polvo de xilooligosacárido neutro y 1.125 g de xilooligosacárido ácido en lugar de 1.5 g del polvo de xilooligosacárido neutro del ejemplo 1.

50

Ejemplo comparativo 2

Se obtuvo pentosano polisulfato de sodio de la misma forma que en el ejemplo 1, excepto que se utilizó polvo de xilooligosacárido ácido en lugar del polvo de xilooligosacárido neutro del ejemplo 1.

55

Contenido de ácido urónico

Se pesaron aproximadamente 10 mg del pentosano polisulfato de sodio obtenido en cada uno de los ejemplos y se disolvieron en agua destilada para obtener un volumen de exactamente 25 ml. Se dispuso 1 ml de cada solución en un tubo de ensayo. Mientras la solución se enfriaba en agua helada, se añadieron 5 ml de una solución de tetraborato de sodio 0.025 M en ácido sulfúrico y se mezclaron, y la mezcla resultante se calentó en un baño de agua durante 10 minutos. Inmediatamente después del calentamiento, la mezcla resultante se enfrió con hielo, y se añadieron y se mezclaron 0.2 ml de un reactivo de carbazol. La mezcla resultante se calentó en un baño de agua durante 15 minutos, y después se dejó enfriar para obtener una solución de muestra. Por separado, se

65

prepararon soluciones madre patrón de ácido glucurónico con una concentración de 10 a 100 µg/ml y se sometieron al mismo procedimiento que anteriormente para obtener soluciones patrón. Asimismo se sometió 1 ml de agua destilada al mismo procedimiento, y el líquido resultante se utilizó como control. Se midió la absorbancia a una longitud de onda de 530 nm. Se prepararon curvas de calibración a partir de la absorbancia de las soluciones patrón, y se determinó la cantidad de ácido glucurónico (µg). El contenido de ácido urónico (% en masa) se calculó según la fórmula siguiente. Cuando el valor cuantitativo era negativo, se consideró como 0%.

Contenido de ácido urónico (% en masa) = cantidad de ácido glucurónico (µg)/(cantidad pesada de pentosano polisulfato de sodio (mg) x 1/25)/10

Contenido de azufre

El contenido de azufre se midió mediante el procedimiento de combustión en matraz de oxígeno descrito en la Japanese Pharmacopoeia.

Peso molecular medio

El peso molecular medio en peso (Mw) de pentosano polisulfato se midió por GPC (cromatografía de permeación en gel). Una columna YMC-Pack Diol-300 y una columna YMC-Pack Diol-60 (ambas fabricados por YMC) conectadas entre sí pueden utilizarse como una columna de GPC. La GPC se realizó en las condiciones siguientes.

Eluyente: dihidrogenofosfato de potasio 25 mM/hidrogenofosfato de dipotasio 25 mM/cloruro de potasio 50 mM

Caudal: 0.7 ml/min

Temperatura de medición: 40 °C

Detector: detector del índice de refracción

Tabla 1

	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 3	Ejemplo 2	Ejemplo 1
Peso molecular medio en peso	2781	2487	2387	2168	2053
Contenido de ácido urónico (% en masa)	12.61	7.94	5.67	1.64	0.00
Contenido de azufre (% en masa)	13.28	14.33	15.12	15.09	15.34
Actividad anti-II (UI/mg)	0.3361	0.2398	0.1722	0.1254	0.0301
Actividad anti-Xa (UI/mg)	0.2246	0.2260	0.2563	0.2579	0.2381
Relación de actividad anti-Xa/anti-II	0.668	0.942	1.488	2.056	7.910

Las figuras 3 y 4 son gráficos que representan la relación entre el contenido de ácido urónico y la actividad anti-II, la actividad anti-Xa o la relación de actividad anti-Xa/anti-II de cada pentosano polisulfato de sodio obtenido en los ejemplos y los ejemplos comparativos anteriores.

Como puede observarse a partir de los resultados mostrados en la tabla 1 y la figura 4, cuanto menor sea el contenido de ácido urónico, mayor será la relación de actividad anti-Xa/anti-II.

Tabla 2

	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 3	Ejemplo 2	Ejemplo 1
Rendimiento (g)	2.40	2.24	2.89	3.02	3.85

La tabla 2 muestra los rendimientos cuando se obtuvo polvo de pentosano polisulfato de sodio a partir de polvo de xilooligosacárido. Los resultados de la tabla 2 muestran claramente que a medida que el contenido de ácido urónico era inferior, se obtuvo pentosano polisulfato de sodio en una cantidad mayor (con un rendimiento superior).

Estabilidad

Se dispusieron 2 ml de una solución acuosa de pentosano polisulfato de sodio de 100 mg/ml en un vial de 5 ml, y se almacenaron a 40 °C durante 4 semanas. Se confirmaron las propiedades de apariencia de la solución.

Tabla 3

	Ej. comp. 2	Ej. comp. 1	Ejemplo 3	Ejemplo 2	Ejemplo 1
Propiedades de apariencia de la solución (inicial)	Incolora transparente	Incolora transparente	Incolora transparente	Incolora transparente	Incolora transparente
Propiedades de apariencia de la solución (almacenamiento de 2 semanas a 40 °C)	Transparente ligeramente amarilla	Transparente ligeramente amarilla	Incolora transparente	Incolora transparente	Incolora transparente

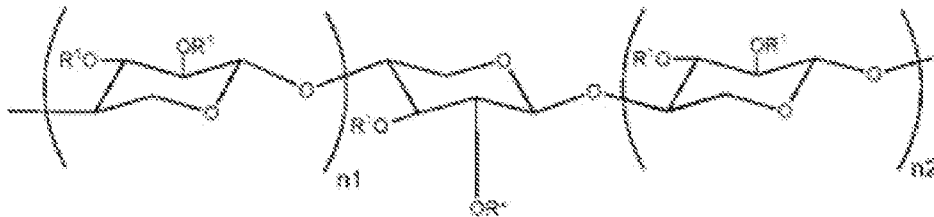
- 5 Los resultados de la tabla 3 muestran claramente que las soluciones acuosas de pentosano polisulfato de sodio que presentan un alto contenido de ácido urónico (ejemplos comparativos 1 y 2) devinieron amarillas después de un almacenamiento a 40 °C durante 4 semanas; mientras que las soluciones acuosas de pentosano polisulfato de sodio que presentan un bajo contenido de ácido urónico (ejemplos 1 a 3) no mostraron ningún cambio, y fueron estables. Este resultado sugiere que el pentosano polisulfato de la presente invención (que incluye pentosano polisulfato en otras formas, tal como un polvo) es menos susceptible a los efectos adversos de la humedad, y es altamente estable.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Pentosano polisulfato que presenta unas unidades de β -D-xilopiranosas,
 5 en el que el pentosano polisulfato presenta un contenido de grupos acetilo de 0.0% en masa a 2.0% en masa y un contenido de ácido urónico de 0.0% en masa a 2.0% en masa;
 una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o
 10 un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.

2. Pentosano polisulfato según la reivindicación 1, en el que el pentosano polisulfato presenta un contenido de ácido urónico de 0.0% en masa;
 15 una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o
 un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.

3. Pentosano polisulfato que presenta unas unidades de β -D-xilopiranosas según la reivindicación 1 o 2,
 en el que el pentosano polisulfato presenta la estructura representada por la fórmula II:



Fórmula II

en el que en la fórmula II, $n1 + n2$ es de 3 a 30;

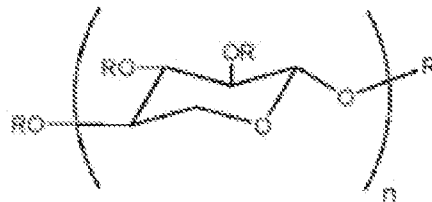
en el que cada R^1 representa independientemente un átomo de hidrógeno, $-COCH_3$ o $-SO_3X^1$, y por lo menos un R^1 en la molécula es $-SO_3X^1$, en el que X^1 representa un átomo de hidrógeno o un metal monovalente o divalente;

$n1$ y $n2$ representan cada uno independientemente un número entero de 0 o más y 30 o menos, y por lo menos uno de $n1$ y $n2$ es un número entero de 1 o más; y R^* representa un átomo de hidrógeno, $-COCH_3$, $-SO_3X^1$ - o un residuo de ácido urónico sulfatado o no sulfatado;

una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o

un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.

4. Pentosano polisulfato según la reivindicación 3, en el que el pentosano polisulfato está representado por la fórmula I:



Fórmula I

en el que cada R representa independientemente un átomo de hidrógeno, $-COCH_3$ o $-SO_3X$, y por lo menos un R es $-SO_3X$, en la que X representa un átomo de hidrógeno o un metal monovalente o divalente; y

n es un número entero de 4 a 30;

una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o

un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.

- 5 5. Pentosano polisulfato según la reivindicación 4, en el que cada R representa independientemente un átomo de hidrógeno o $-SO_3X$;
- una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o
- 10 un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.
6. Pentosano polisulfato según la reivindicación 4 o 5, en el que X es sodio;
- 15 una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o
- un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.
- 20 7. Composición farmacéutica que comprende
- el pentosano polisulfato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;
- una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o
- 25 un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.
8. Anticoagulante que comprende
- 30 el pentosano polisulfato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;
- una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o
- 35 un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.
9. Composición farmacéutica para la utilización en la inhibición de la coagulación sanguínea,
- 40 en la que la composición farmacéutica comprende el pentosano polisulfato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;
- una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o
- 45 un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.
10. Utilización de una composición farmacéutica como un agente de tratamiento de superficie para dispositivos médicos o materiales médicos,
- 50 en la que la composición farmacéutica comprende el pentosano polisulfato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;
- una sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato; o
- 55 un solvato farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del pentosano polisulfato.
11. Procedimiento para producir el pentosano polisulfato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende:
- 60 una primera etapa de obtener un xilooligosacárido neutro a partir de una materia prima derivada de planta; y
- 65 una segunda etapa de obtener pentosano polisulfato a partir del xilooligosacárido neutro,

comprendiendo la primera etapa una etapa de despolimerizar la materia prima derivada de planta y comprendiendo la segunda etapa una etapa de sulfatar el xilooligosacárido neutro.

5 12. Procedimiento para producir pentosano polisulfato según la reivindicación 11, en el que la etapa de despolimerización es una etapa de tratamiento térmico.

13. Procedimiento para producir pentosano polisulfato según la reivindicación 12, en el que la etapa de tratamiento térmico es una etapa de calentamiento a 120 °C o superior bajo condiciones no alcalinas.

10 14. Procedimiento para producir pentosano polisulfato según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que la materia prima derivada de planta es una materia prima derivada de madera.

Fig. 1

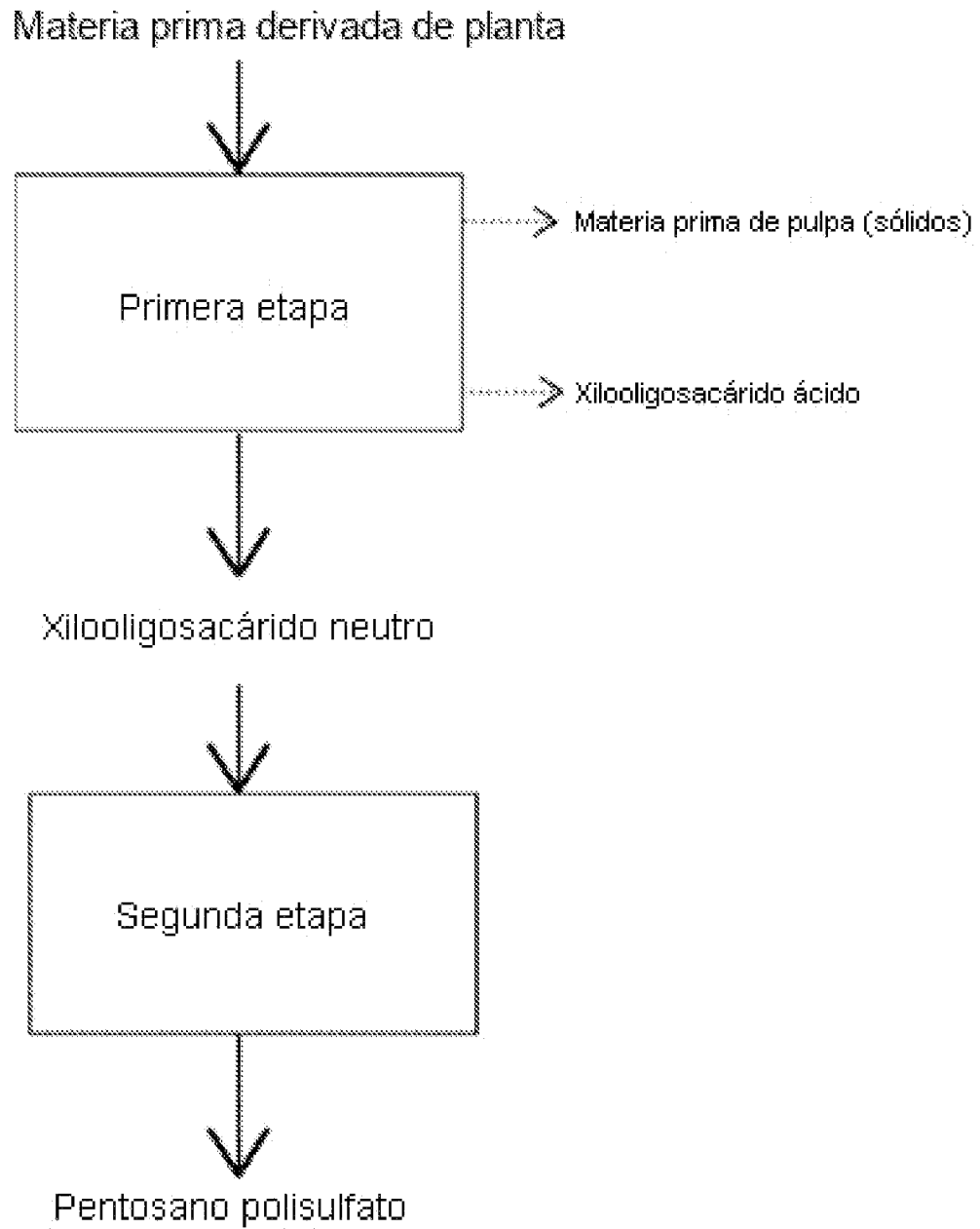


Fig. 2

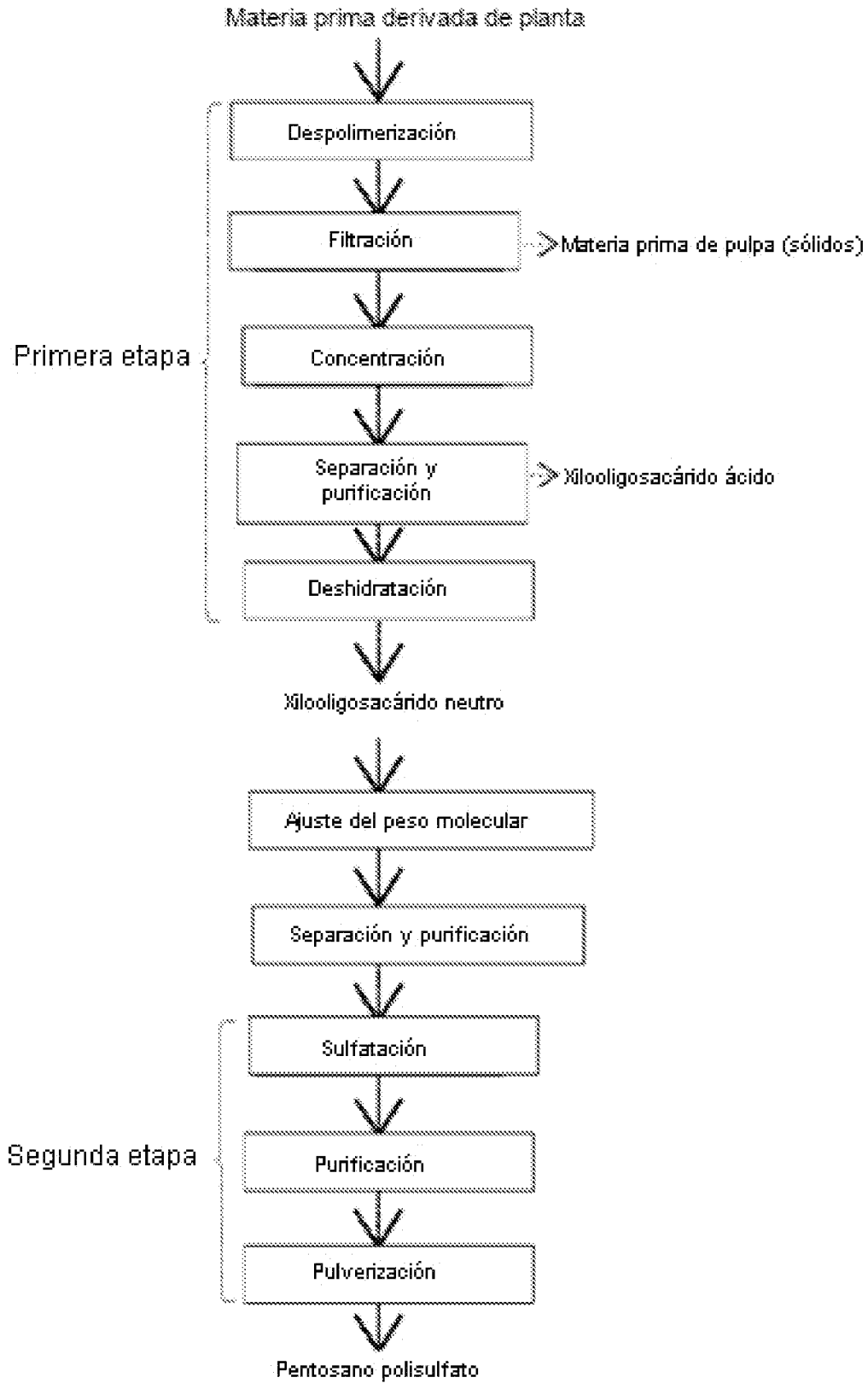


Fig. 3

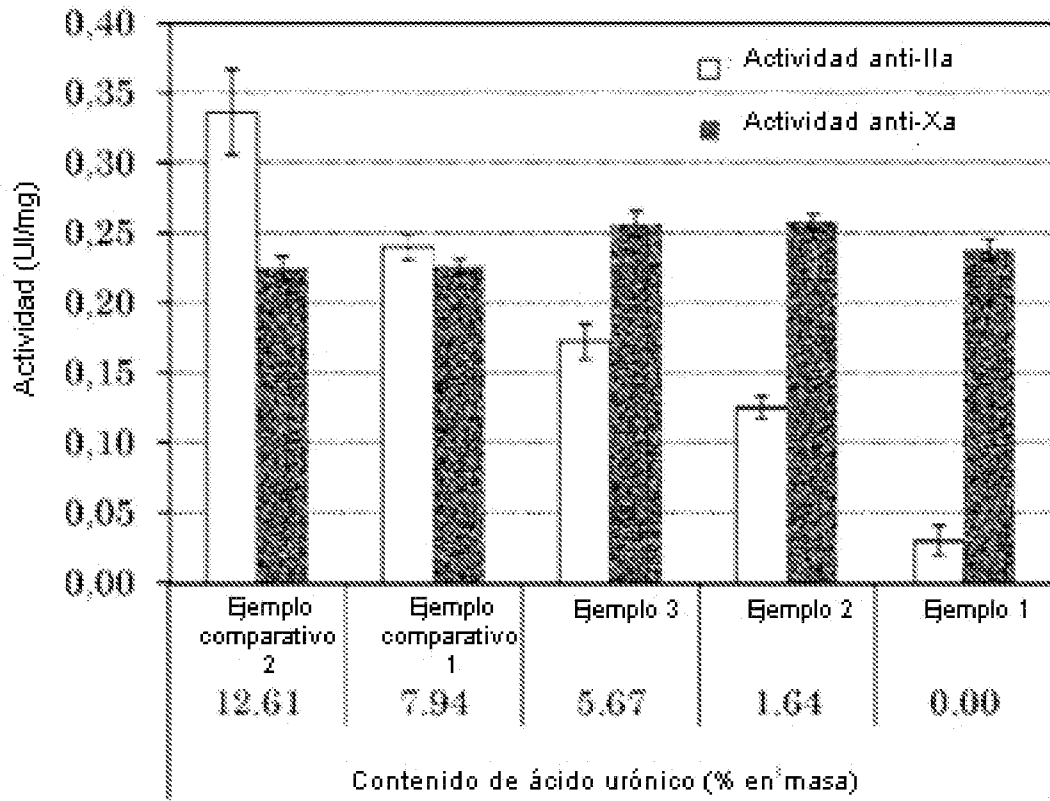


Fig. 4

