

16444



C E R T I F I C A D O

D E

A D I C I Ó N

164494

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 161.652",
a favor de la razón social suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co.
Aktiengesellschaft, domiciliada en Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

- Es conocido que los éteres-sales polisulfúricos de polisacáridos, tienen una acción anticoagulante (véase S. Bergström, Naturw. 23 [1935] p. 706; Zeitschr.f.physiol. Chem. 238 [1936] p. 163; E. Chargaff y F.W. Bancroff, Jl. Biol. Chem. 115 [1936] p. 149,155). Estos cuerpos son, no obstante, muy tóxicos, lo que impide su empleo en clínica. Bergström (l.c.) ha demostrado ya su gran toxicidad. Así 10-20 mg. de éter-sal polisulfúrico de la celulosa por kg. de animal, son ya tóxicos para el ratón.
- 5.
10. Si se esterifica parcialmente polisacáridos con ácidos alifáticos oxicarbonados u oxisulfonados, y si se transforma los productos de la reacción en éteres-sales polisulfúricos, se obtienen cuerpos que paralizan grandemente la coagulación sanguínea, pero en los cuales la toxicidad es mucho menor.
- 15.

164494



Se ha encontrado, pues, que se puede obtener cuerpos particularmente activos y poco tóxicos, si se parte de ésteres-sales polisulfúricos, por ejemplo, el éter-sal polisulfúrico de la celulosa, y si se introduce en éstos por eterificación ácido glicólico.

5.

Una eterificación del éter-sal sulfúrico en solución alcalina con saponificación total o parcial del éter-sal, era poco probable. Sin embargo, esta eterificación se produce, y con buen rendimiento, si se trabaja a temperaturas relativamente bajas, y con ligero exceso de alcalí.

10.

Se obtienen, por ejemplo, éteres-sales sulfúricos de la celulosa-éter-sal glicólico, con las mismas propiedades físicas que los obtenidos por eterificación de polisacáridos con ácidos alifáticos oxi-carbonados u oxisulfonados, y por transformación de estos productos en éteres-sales polisulfúricos. Ellos se diferencian, sin embargo, ventajosamente porque tienen, por lo menos, una actividad igual, siendo menos tóxicos y porque dan soluciones menos viscosas.

15.

Estos nuevos cuerpos son utilizados como medicamento.

20.

E j e m p l o

En una mezcla de 300 partes en volumen de piridina y 64 partes en volumen de ácido clorosulfónico, se introduce a una temperatura de 85°, 60 partes en peso de celulosa finamente molida, y se calienta la masa agitándola durante unas 5 horas, a 85-90°. Se diluye entonces con agua helada, y se precipita con un volumen doble de alcohol.

25.

La sal de piridina precipitada, es disuelta en una solución de NaOH 10 %, y se precipita la sal sódica con un volumen doble de alcohol, se centrifuga y se lava con alcohol exento de piridina. Por disolución en el agua, neutralización

30.



164494

con ácido clorhídrico, dialisis, concentración, precipitación con alcohol y secado, se obtiene la sal sódica del éter-sal polisulfúrico de la celulosa exento de sal. El contenido de azufre es de 16-17 %, lo que corresponde a 2 mol. aproximadamente, calculadas sobre $C_6H_{10}O_5$.

5. 10 partes en peso de éter-sal polisulfúrico de la celulosa sódica, son disueltas en una cantidad de agua 10 veces mayor y mezcladas a 0-10° con una solución acuosa, neutralizada con la cantidad calculada de $NaHCO_3$, de 40 partes en peso de ácido cloroacético. Se vierte gota a gota, a una temperatura máxima de 10°C., durante 2 horas, 1'l mol. NaOH bajo forma de lejía de sosa a 20 % y se deja reposar la solución 12-15 horas a la temperatura ambiente. Se neutraliza entonces exactamente, y se somete la solución a la dialisis hasta que no se encuentre nada de NaCl. Esta solución es centrifugada hasta la limpidez necesaria, concentrada en un líquido siruposo fluido y adicionado con un volumen doble de alcohol. La sal sódica que precipita del éter-sal glicólico de la celulosa-éter-sal polisulfúrico, es centrifugada, lavada cuidadosamente con alcohol, secada en el vacío y después pulverizada.
- 10.
- 15.
- 20.

El contenido en azufre de este producto baja a 13-14 % por la introducción de aproximadamente 1 mol. de ácido glicólico sobre $C_6H_{10}O_5$.

25. Como es natural, queda sobreentendido que la protección que se recaba para la invención, no queda limitada al ejemplo indicado en la descripción, pues la protección se extiende a todas aquellas formas equivalentes de ejecución basadas en la solución lograda por el invento.

164494



N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a la prioridad de la patente suiza núm. 83.549, depositada el 28 de junio de 1943, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

5.

1. Mejoras en el objeto de la patente principal núm. 161.652, consistentes en transformar parcialmente polisacáridos, en éteres-sales sulfúricos y en eterificar enseguida éstos, con ácidos oxiearbónicos.

10.

2. Mejoras en el objeto de la patente principal núm. 161.652.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de cuatro hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 22 de enero de 1944.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co., A.-G.

p. a.