



223892

2002

C E R T I F I C A D O
D E
A D I C I O N

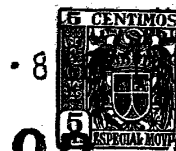
por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N° 219.669"
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE ÉSTERES QUITOSÁN-
POLISULFÚRICOS", a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. So-
ciété Anonyme, de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA,
(Suiza)

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. El presente certificado de adición se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de la quitosana, particularmente de ésteres polisulfúricos de la N-acetil-quitosana. Estos compuestos tienen la propiedad de reducir el poder coagulante de la sangre. Como sea que la tolerancia de estos compuestos es buena, éstos presentan un interés particular como agentes anticoagulantes.

10. Según la presente invención, estos ésteres polisulfúricos de N-acetil-quitosana son preparados disolviendo acetato de quitosana en ácido acético glacial, haciendo reaccio-



223 892

nar con la solución obtenida ácido clorosulfónico en presencia de piridina.

5. El acetato de quitosana utilizado como materia de partida, puede ser obtenido a partir de quitina, que constituye la substancia esquelética de los caparazones de bogavantes y de cangrejos, desacetilando esta substancia en el grupo amino, para obtener quitosana, disolviendo la quitosana en ácido acético acuoso y precipitando la quitosana en forma de su acetato con ayuda de metanol o de otro agente de precipitación miscible con agua, eventualmente con filtración previa de la solución. El acetato de quitosana secado, seguidamente es disuelto en ácido acético glacial para obtener una solución de viscosidad elevada. Esta solución es introducida, de preferencia, en una mezcla fundida a 80° de ácido clorosulfónico y piridina, en una proporción volumétrica de alrededor de 1 a 3-6. La reacción de sulfonación es terminada agitando la mezcla a una temperatura elevada, siendo elaborada la mezcla de sulfonación por un método conocido.
- 10.
- 15.

20. El grado de polimerización del producto final puede ser influido, por una parte, por el grado de polimerización de la quitosana utilizada, el cual a su vez es determinado por la temperatura a la cual es desacetilada la quitina y, por otra parte, por la temperatura reaccional de sulfonación. Se obtiene productos finales de un grado de polimerización tanto más elevado cuanto más baja es la temperatura a la que las dos operaciones mencionadas son llevadas a cabo.
- 25.

30. Los productos obtenidos por el procedimiento según la presente invención, son cuerpos polidispersados, cuyo grado de polimerización puede homogeneizarse por fraccionamiento, por ejemplo mediante precipitación o disolución fraccionada. El frac



223 892

cionado puede efectuarse de modo conocido, ya sea antes, ya sea después de la sulfonación. El contenido en azufre puede variar en una amplia gama según la cantidad de ácido clorosulfónico utilizada para la sulfonación.

5. E J E M P L O

- Se disuelve 800 partes en peso de hidróxido potásico en 300 partes en volumen de agua. Esta solución caliente es utilizada para tratar 200 partes en peso de quitina, bajo condiciones que permiten obtener una mezcla tan íntima como sea posible. La masa obtenida es calentada a 160-170°C y agitada simultáneamente durante 3/4 de hora en un bécher de níquel colocado en un baño de aceite. Seguidamente, la mezcla reaccional es enfriada a aproximadamente 110-120°C, y se adiciona a la misma, con precaución aproximadamente 1000 partes en volumen de agua fría, bajo agitación simultánea. Después del enfriamiento de la mezcla, el líquido es decantado. La quitosana así obtenida, es lavada aproximadamente 10 veces en agua, para eliminar el álcali, siendo decantado el líquido de lavado después de cada operación de lavado. La quitosana lavada, seguidamente es disuelta en 200 partes en volumen de agua y 50 partes en volumen de ácido acético glacial. Se filtra la solución a través de celulosa filtrante y se provoca una precipitación añadiendo 5000 partes en volumen de acetona, bajo agitación. Una muestra secada del acetato de quitosana obtenido, presenta un índice de viscosidad $[\eta]$ de 1.80 (en solución de NaCl 0.5N), un contenido total en nitrógeno de 7.34%, y un contenido en nitrógeno según Van Slyke (agrupaciones amino libres) de 7.53% ± 0.3%.

El índice de viscosidad $[\eta]$ ("intrinsic viscosity") es definido por la siguiente ecuación



- 8

223802

$$[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \frac{\eta_{\text{spec}}}{c}$$

en donde

$$\eta_{\text{spec}} = \frac{\eta_L - \eta_0}{c} = \eta_{\text{rel}} - 1, \quad \text{y}$$

η_L = viscosidad de la solución

η_0 = viscosidad del disolvente

5. c = concentración en g/100 cm³.

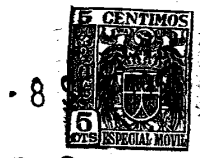
El valor límite $[\eta]$ es determinado graficamente a partir de diferentes concentraciones, por ejemplo llevado η_{spec}/c en ordenada y c en abscisa. Las mediciones de viscosidad son efectuadas a 25°C con ayuda de un viscosímetro de Ostwald.

10. Se disuelve 100 partes en peso de acetato de quitosana en 250 partes en volumen de ácido acético glacial, calentando la mezcla en un baño de vapor. De esta manera se obtiene un gel hinchado y fluido, en el cual se introduce, a 80°C y agitando vigorosamente una mezcla fundida de 400 partes en volumen de ácido clorosulfónico y 1600 partes en volumen de piridina. Se sigue agitando la mezcla reaccional durante 6 horas a 90°C y seguidamente durante la noche a temperatura ambiente.

15. Se adiciona a la mezcla reaccional, eventualmente después de filtración a través de celulosa filtrante, una solución de 300 partes en peso de acetato sódico en 6000 partes en volumen de metanol. Se recoge en 1000 partes en volumen de agua, se ajusta el pH a 8 adicionando sosa cáustica concentrada y se concentra la mezcla al vacío hasta un volumen de alrededor de 600 partes en volumen. Se precipita mediante metanol

20.

25.



223 892

y se aísla el precipitado por filtración. La sal sódica bruta obtenida, es purificada, transformándola en la sal narcótica correspondiente, retransformando seguidamente la sal de narcotina en la sal sódica con ayuda de carbonato sódico,

- 5. ajustando el pH de la solución de la sal sódica a 5 con ayuda de ácido acético glacial, y precipitando por metanol. El éster polisulfúrico de N-acetil-quitosana secado presenta un contenido en azufre de 13.8%, un índice de viscosidad [7] de 0.15 (en una solución de NaCl 0.5N), un poder rotatorio
- 10. $[\alpha]_D^{22}$ de -24.5° (c = 2, en una solución de NaCl 0.5N), un contenido en nitrógeno (encontrado) de 3.16%, y un contenido en COCH_3 (encontrado) de 9.5%.

La invención en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

- 15.



• 8 S

N O T A

223 892

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 10023 del 9 de Septiembre de 1.954.

5. 1. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 219.669 por "procedimiento para la preparación de ésteres quitosan-polisulfúricos, caracterizadas porque se disuelve acetato de quitosana en ácido acético glacial y porque se hace actuar sobre la solución obtenida, ácido clorosulfónico en presencia de piridina.
10. 2. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 219.669 por procedimiento para la preparación de ésteres quitosán-polisulfúricos.
Segun se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de seis hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.
- 15.

Madrid, a 8 de Septiembre de 1.955

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. Sociéte Anonyme

P.a. JAIME ISERN MIRALLES
P. P.