(19) **RU** (11) **2 133 127** (13) **C1**

(51) МПК[6] **A 61 L 15/28, 15/64**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 94031562/14, 18.12.1992

(30) Приоритет: 18.12.1991 IT РД 91 А 000229

(46) Дата публикации: 20.07.1999

(56) Ссылки: EP 0341745 A, 89. EP 0265116 A, 88. WO 9117744 A, 91.

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: 17.06.94

(86) Заявка PCT:
IT 92/02957 (18.12.92)

(87) Публикация PCT:
WO 93/11803 (24.06.93)

(98) Адрес для переписки:
103735, Москва, ул.Ильинка, 5/2,
СОЮЗПАТЕНТ, Патентному поверенному
Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:
ЭМ-Ю-АР-ЭС-ТИ, Итэлиан Министри фор Юниверситиз энд Сайнтифик энд Текнолоджикал Рисерч (IT)

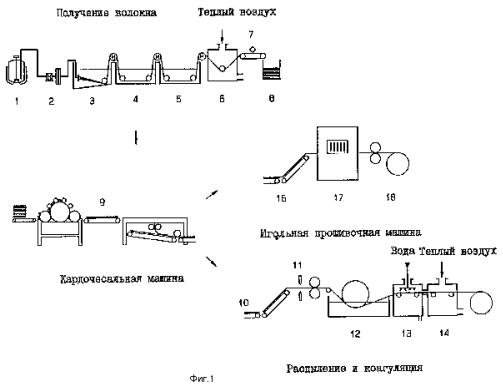
(72) Изобретатель: Франко Доригатти (IT), Ланфранко Каллегаро (IT), Аурелио Ромео (IT)

(73) Патентообладатель:
ЭМ-Ю-АР-ЭС-ТИ, Итэлиан Министри фор Юниверситиз энд Сайнтифик энд Текнолоджикал Рисерч (IT)

(54) НЕТКАНЫЙ МАТЕРИАЛ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Предлагаются биоматериалы, которые представляют собой биологически разлагаемые, биологически совместимые и биологически абсорбируемые нетканые материалы и которые могут быть использованы в хирургии для регенерации тканей, дерматологии, одонтологии, стоматологии, ортопедии, нейрохирургии, оториноларингологии и для лечения кожных патологий, содержащие волокна по крайней мере одного сложного эфира гиалуроновой кислоты, или волокно гиалуроновой кислоты, или сложного эфира гиалуроновой кислоты в комбинации с другим полимером. Материал имеет структуру из произвольно расположенных волокон и способствует репарации тканей. 3 с. и 23 з.п.ф-лы, 2 ил.



Фиг.1

RU 2133127 C1

RU 2133127 C1

(19) **RU** (11) **2 133 127** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **A 61 L 15/28, 15/64**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 94031562/14, 18.12.1992

(30) Priority: 18.12.1991 IT РД 91 A 000229

(46) Date of publication: 20.07.1999

(85) Commencement of national phase: 17.06.94

(86) PCT application:
IT 92/02957 (18.12.92)

(87) PCT publication:
WO 93/11803 (24.06.93)

(98) Mail address:
103735, Moskva, ul.Il'inka, 5/2,
SOJuZPATENT, Patentnomu poverennomu
Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:
EhM-Ju-AR-EhS-TI, Itehlian Ministri for
Juniversitiz ehnd Sajntifik ehnd
Teknolodzhikal Riserch (IT)

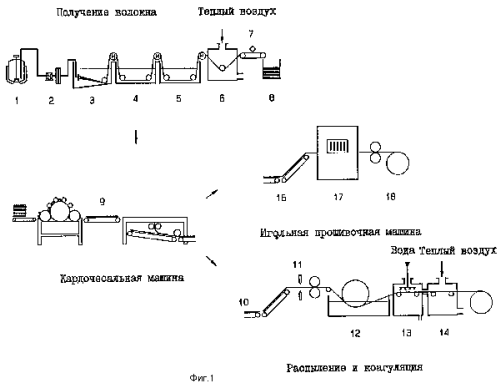
(72) Inventor: Franko Dorigatti (IT),
Lanfranko Kallegaro (IT), Aurelio Romeo (IT)

(73) Proprietor:
EhM-Ju-AR-EhS-TI, Itehlian Ministri for
Juniversitiz ehnd Sajntifik ehnd
Teknolodzhikal Riserch (IT)

(54) NONWOVEN MATERIAL, METHOD OF ITS PRODUCTION AND METHOD OF TREATMENT

(57) Abstract:

FIELD: biomaterials. SUBSTANCE: biomaterials present biologically decomposed, biologically compatible and biologically absorbed nonwoven materials used in surgery for regeneration of tissues, dermatology, odontology, stomatology, orthopedics, neurosurgery, otorhinolaryngology and for treatment of skin pathologies. Nonwoven material contains fibers of at least one ester of hyaluronic acid or fiber of hyaluronic acid or ester of hyaluronic acid in combination with other polymer. Material has structure of arbitrarily located fibers and promotes tissue reparation. EFFECT: higher efficiency. 26 cl, 2 dwg



Фиг.1

RU 2133127 C1

RU 2133127 C1

Настоящее изобретение относится к новому нетканому материалу, содержащему производные гиалуроновой кислоты; к способам его получения; к способам использования указанного материала в медицинских и фармацевтических целях.

Описание известного уровня техники

Гиалуроновая кислота представляет собой натуральный гетерополисахарид, состоящий из чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина. Это соединение является линейным полимером с молекулярной массой, составляющей от 50000 до 13000000 в зависимости от источника, из которого этот полимер был получен, а также от способов его получения и детерминации. В природе гиалуроновая кислота присутствует в перицеллюлярных гелеобразных жидкостях; в основном веществе соединительной ткани позвоночных (где она является одним из главных компонентов); в синовиальной жидкости суставов; в стекловидном теле; в тканях пупочного канатика человека; и петушиных гребешках.

Известно, что определенные фракции гиалуроновой кислоты с определенными молекулярными массами не обладают воспалительной активностью, а поэтому они могут быть использованы для ускорения заживления ран в роли заменителей эндобульбарных жидкостей; либо они могут быть использованы для лечения заболеваний суставов путем внутриартериального введения, как это описано, например, в Европатенте N 0138572, выданном заявителем 25 июля 1990 г.

Известно также, что сложные эфиры гиалуроновой кислоты, в которых все или несколько карбоксильных групп кислоты являются этерифицированными, используются в фармацевтической и косметической промышленности, а также для изготовления биологически разлагаемых пластических материалов, как описано, в патентах США 4851521 и 4965353, выданных заявителям.

Гиалуроновая кислота, как известно, играет важную роль в процессах репарации тканей (особенно, на первой стадии их грануляции) путем стабилизации коагуляционной матрицы и регулирования ее деградации, стимуляции восстановления клеток, ассоциирующихся с воспалительными состояниями, например, таких, как полиморфоядерные лейкоциты и моноциты; мезенхимных клеток, таких как фибробласты и эндотелиальные клетки; и путем ориентирования последующей миграции эпителиальных клеток.

Известно, что использование растворов гиалуроновой кислоты способствует ускорению заживления пролежней, ран и ожогов. Роль гиалуроновой кислоты на различных этапах процессов репарации тканей описывается Weigel P.H и др. путем построения теоретической модели ("A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healind", J. Theor. Biol., 119: 219, 1986).

Эти исследования, которые были направлены на изготовление материалов, предназначенных для нанесения на кожу и состоящих из сложных эфиров гиалуроновой кислоты как таковых или их смесей с другими полимерами, привели, в конечном счете, к созданию различных типов изделий. Примерами таких изделий могут служить ткани, такие, как марлевые ткани, имеющие различную толщину (число нитей на сантиметр), различные размеры, и нити с различным весовым номером в денье (1 денье = вес на 9000 метров нити). Предлагалось также использование пленок с широким диапазоном толщины, которые описаны, например, в патентах США 4851521 и 4965353.

Жесткость указанных материалов, которая до определенной степени зависит от способа их изготовления, не позволяет широко использовать эти материалы в качестве покрытий для кожи. С другой стороны, более мягкие материалы обладают свойством расплавляться на покрываемой ими поверхности кожи, что всегда создает известные проблемы с их применением. Другим недостатком указанных материалов является их плохая способность (если она вообще имеет место) абсорбировать жидкости, например, такие, как растворы дезинфицирующих средств, антибиотиков, антисептических средств, противогрибковых средств, белков, или средств, способствующих заживлению ран, даже в том случае, когда указанные растворы не являются густыми или вязкими.

Краткое описание изобретения

В соответствии с вышеизложенным целью настоящего изобретения является получение пластичных нетканых материалов.

Целью настоящего изобретения является также разработка способа получения указанных нетканых материалов.

Нетканые ткани настоящего изобретения состоят из сложных эфиров гиалуроновой кислоты, используемых отдельно или в сочетании с другими сложными эфирами, либо с другими типами полимеров. Указанные материалы являются достаточно мягкими и могут легко пропитываться жидкостями различных видов.

Эти и другие цели настоящего изобретения будут ясны из нижеследующего подробного описания его осуществления, иллюстрируемого прилагаемыми рисунками. Однако, при этом, необходимо иметь ввиду, что проиллюстрированные ниже варианты осуществления настоящего изобретения следует рассматривать как предпочтительные, и что исходя из этих подробно описанных вариантов, специалист может внести различные изменения и модификации, не выходя за рамки существа и объема указанного подробного описания.

Вышеуказанные и другие цели, отличительные признаки и преимущества настоящего изобретения будут понятны из нижеследующего подробного описания, сопровождающегося ссылкой на прилагаемые чертежи, которые приводятся в настоящем описании лишь в иллюстративных целях, и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение.

Фиг. 1 представляет собой схематическую иллюстрацию стадий процесса изготовления нетканого материала настоящего изобретения.

Фиг. 2 представляет собой внешний вид нетканого материала, содержащего

RU 2133127 C1

RU 2133127 C1

бензиловый сложный эфир гиалуроновой кислоты, HYAFF II, и полученного в соответствии с описанием в примере 27.

Подробное описание изобретения

Для того чтобы каждый специалист мог на практике применить настоящее изобретение, ниже приводится его подробное описание. Тем не менее, это описание не должно рассматриваться как некое ограничение настоящего изобретения, поскольку в него могут быть включены различные изменения и модификации, не выходящие, однако, за рамки существа и объема раскрываемого изобретения.

Цели настоящего изобретения могут быть достигнуты путем изготовления нетканых тканей, имеющих вес от около 20 г/мэкв до около 500 г/мэкв, и толщину от около 0,2 мм до около 5 мм. Нетканая ткань представляет собой материал, состоящий из большого количества волокон различного диаметра (от около 12 до около 60 мкм) и различной длины (от около 5 мм до около 100 мм), соединенных вместе путем химической коагуляции или механическими средствами, либо посредством использования вещества, повышающего когезионную прочность.

Нетканые материалы настоящего изобретения содержат сложные эфиры гиалуроновой кислоты, или смеси этих эфиров в различных соотношениях. Кроме того, нетканые материалы настоящего изобретения могут состоять из смесей волокон, полученных из сложных эфиров гиалуроновой кислоты, и волокон, полученных из натуральных полимеров (в соотношениях от 1 до 100%), таких как коллаген или коллаген, осажденный совместно с гликозаминогликанами, целлюлоза, полисахариды в виде гелей, например, хитин, хитозан, пектин или пектиновая кислота, агар, агароза, ксантановая камедь, желлан, альгиновая кислота или альгинаты, полиманнан или полигликаны, крахмалы, натуральные камеди; либо волокон, полученных из полисинтетических производных натуральных полимеров, таких, как коллаген, структурированный с использованием таких агентов, как альдегиды или их предшественники, дикарбоновые кислоты или их галогениды, диамины, производные целлюлозы, альгиновая кислота, крахмал, гиалуроновая кислота, хитин или хитозан, желлан, ксантановая камедь, пектин, пектиновая кислота, полигликоны, полиманнан, агар, агароза, натуральные камеди, гликозаминогликаны; либо волокон, полученных из синтетических полимеров, таких, как полимолочная кислота, полигликолевая кислота, или их сополимеры, или их производные, полидиоксаны, полифосфазены, полисульфоновые смолы, и полиуретановые смолы.

Нетканые материалы настоящего изобретения, обладающие вышеупомянутыми свойствами, могут быть получены из множества волокон, продуцированных стандартными методами мокрого и сухого формования с последующим их нарезанием до нужной длины. Волокнистую массу загружают в кардочесальную машину, в результате чего получают штапельное волокно. Это штапельное волокно затем загружают в преобразователь прочеса, из которого оно выходит в виде нетканого материала с определенным удельным весом.

Этот нетканый материал может быть затем подвергнут химической или механической когезионной обработке, такой, как вымачивание в растворителях с последующей коагуляцией; обработке путем перфорирования пробивными иглами; обработке связующими агентами, состоящими из того же материала, что и сама ткань, или из какого-либо другого материала и т.п.

Что касается механической когезионной обработки, то принцип упрочнения ткани, состоящей из слоев прочеса, основан на переплетении волокон и увеличении сцепления волокон путем отверждения полученного нетканого изделия. Спутывание волокон осуществляют путем пробивки полученного материала вертикальными иглами для войлока. Эти иглы вставляются в машину для пробивки, после чего в эту машину подают волокнистую ткань для пробивки, а затем эта ткань поступает в машину для структурирования, в результате чего получают ткань со структурированной поверхностью.

Что касается обработки с использованием связующих агентов, то такую химическую когезионную обработку осуществляют на волокнистой ткани после ее выхода из карбочесальной машины (рис. 1, позиция 9). Целью такой обработки является фиксация волокон в точках их контакта. В том случае, когда нетканый материал состоит, в основном, из сложных эфиров гиалуроновой кислоты, эта цель может быть достигнута путем опрыскивания (11) волокнистой ткани, после ее выхода из кардочесальной машины, раствором сложного эфира гиалуроновой кислоты, например, в диметилсульфоксиде. Диметилсульфоксид, который является растворителем для волокон, входящих в состав нетканого материала, растворяет эти волокна и "сплавляет" их в последующей коагуляционной ванне (12). Фиксированные таким образом волокна затем промывают (13) и сушат (14).

Коагуляционные ванны 3 и 15 изготавливают из нержавеющей стали в форме перевернутого треугольника так, чтобы полученный экстрагированный солюбилизированный материал находился в постоянном контакте со свежим коагулирующим растворителем.

Процесс коагуляции представляет собой, в основном, процесс экстракции, при котором, экстракция солюбилизирующего растворителя из раствора полимера и растворителя, и отверждение полимера могут быть осуществлены путем добавления второго растворителя, например, этанола, в котором солюбилизирующий растворитель, например, диметилсульфоксид, является растворимым, а полимер - нерастворимым.

Описанная выше обработка приводит к скреплению волокон друг с другом, способствуя, тем самым, образованию структуры, состоящей из произвольно расположенных, спутанных волокон, которые составляют мягкий и прочный материал.

В соответствии с этим, настоящее изобретение относится к новому классу продуктов, а именно, нетканым материалам, которые могут быть использованы в медицинских/фармацевтических целях для накожных аппликаций. Эти материалы

RU 2133127 C1

RU 2133127 C1

являются полностью или частично биосовместимыми и биоабсорбируемыми, и состоят из сложных эфиров гиалуроновой кислоты, либо из смеси указанных сложных эфиров друг с другом или с другими натуральными или синтетическими полимерами. Эти материалы отличаются своей мягкостью и способностью абсорбировать жидкости.

Описанные нетканые материалы могут быть пропитаны, например, растворами антибиотиков, антисептиков, противогрибковых средств, или белков. Термин "нетканый материал" (или "нетканая ткань") означает такие материалы, как вата, войлок, и т. п., то есть, материалы, состоящие из большого количества волокон, химически или механически склеенных друг с другом. Эти материалы имеют вид тканей, даже, если они не являются таковыми в полном смысле этого слова.

Способы получения нетканого материала настоящего изобретения проиллюстрированы в нижеприведенных примерах.

Сложные эфиры гиалуроновой кислоты

Сложные эфиры гиалуроновой кислоты, используемые в настоящем изобретении, представляют собой сложные эфиры, которые образуют гиалуроновая кислота с алифатическими, аралифатическими, циклоалифатическими или гетероциклическими спиртами, и в которых все (так называемые "полные эфиры") или часть (так называемые "неполные эфиры") карбоксильных групп гиалуроновой кислоты являются этерифицированными; а также соли неполных сложных эфиров с металлами или с органическими основаниями, которые являются биологически совместимыми или приемлемыми с фармакологической точки зрения.

Сложными эфирами настоящего изобретения являются эфиры, происходящие от спиртов, которые сами по себе обладают заметным фармакологическим действием. В целях настоящего изобретения могут быть использованы насыщенные спирты алифатического ряда, или простые спирты циклоалифатического ряда.

В вышеуказанных сложных эфирах некоторые из карбоновокислотных групп, которые остаются свободными (т.е. неполные эфиры), могут образовывать соли с металлами или органическими основаниями, например, со щелочными или щелочноземельными материалами, или с аммиачными или азотными органическими основаниями.

Большинство сложных эфиров гиалуроновой кислоты ("HY"), в отличие от самой гиалуроновой кислоты, имеют ограниченную степень растворимости в органических растворителях. Эта растворимость зависит от процентного содержания этерифицированных карбоксильных групп и от типа алкильной группы, связанной с карбоксильной группой. Поэтому HY-эфир, в котором все карбоксильные группы являются этерифицированными, имеют хорошую растворимость при комнатной температуре, например, в диметилсульфоксиде (бензиловый сложный эфир гиалуроновой кислоты растворяется в ДМСО до уровня 200 мг/мл). В отличие от гиалуроновой кислоты, а особенно ее солей, большинство полных эфиров плохо растворяются в воде, а, в основном, являются нерастворимыми в воде. Описанный уровень растворимости, а также конкретные вязкоупругие свойства сложных эфиров гиалуроновой кислоты делают их особенно предпочтительными для использования в композиционных фильтрах.

В композиционных фильтрах настоящего изобретения алифатическими спиртами, используемыми в качестве этерифицирующих компонентов карбоксильных групп гиалуроновой кислоты, являются, например, спирты, имеющие 34 атомов углерода, которые могут быть насыщенными или ненасыщенными, и которые могут быть также замещенными другими свободными функциональными или функциональными модифицированными группами, такими как аминовые гидроксильные, альдегидные, кетоновые, меркаптановые, или карбоксильные группы; либо группами: происходящими от указанных групп, например, такие, как гидрокарбильные или дигидрокарбиламиновые группы (далее термин "гидрокарбильный" будет использоваться не только в отношении моновалентных радикалов углеводорода типа C_nH_{2n+1}, но и также в отношении двухвалентных или трехвалентных радикалов, таких как "алкилены", C_nH_{2n}, или "алкилидены", C_nH_{2n}); эфирные или сложноэфирные группы, ацетальные или кетальные группы, тиоэфирные или тиосложноэфирные группы, и этерифицированные карбоксильные или карбамидные группы или карбамидные группы, замещенные одной или несколькими гидрокарбильными группами, нитрильными группами, или галогенами.

Из вышеупомянутых групп, содержащих гидрокарбильные радикалы, предпочтительными являются низшие алифатические радикалы, такие, как алкилы, имеющие не более 6 атомов углерода, прерываемую гетероатомами, такими, как атомы кислорода, азота и серы. Предпочтительными являются спирты, замещенные одной или двумя из указанных функциональных групп.

Из вышеупомянутых спиртов предпочтительными являются спирты, которые имеют не более 12, а желательно 6 атомов углерода, которые в своих упомянутых выше аминовых, эфирных, сложноэфирных, тиоэфирных, тиосложноэфирных, ацетальных, кетальных группах, а также в этерифицированных карбоксильных или замещенных карбамидных группах имеют гидрокарбильные группы, представляющие собой алкилы с 4 атомами углерода; и которые в своих аминовых или карбамидных группах могут иметь алкиленаминовые или алкиленкарбамидные группы не более чем с 8 атомами углерода. Из указанных спиртов особенно предпочтительными являются насыщенные или незамещенные спирты, такие, как метиловый, этиловый, пропиловый и изопропиловый спирты; нормальный бутиловый спирт, изобутиловый спирт, третичный бутиловый спирт, амиловый, пентиловый, октиловый, ниловый и додециловый спирты; а также все из вышеуказанных спиртов, имеющих линейную цепь, например, такие как нормальный

RU 2133127 C1

RU 2133127 C1

октиловый и додециловый спирты. Из замещенных спиртов этой группы могут быть использованы двухвалентные спирты, такие как этиленгликоль, пропиленгликоль и бутиленгликоль; трехвалентные спирты, такие, как глицерин; альдегидоспирты, такие, как тартроновый спирт; карбоновые спирты, такие, как молочные спиртокислоты, например, гликолевая кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота; аминоспирты, такие, как нормальные аминоэтанолы, аминопропанолы, нормальный аминобутанол, и их диметилированные и диэтилированные производные в аминовых функциональных группах, например, холин, пирролидинилэтанол, пиперидинилэтанол, пиперазинилэтанол, и соответствующие производные нормального пропилового или нормального бутилового спирта; моноэтиленгликоль или его алкильные производные, такие, как этиловое производное в меркаптановой функциональной группе.

Из высших насыщенных алифатических спиртов, предпочтительными являются цетиловый и мирициловый спирты; однако, для целей настоящего изобретения, предпочтительными являются высшие ненасыщенные спирты с одной или двумя двойными связями, особенно, такие, которые содержатся во многих эфирных маслах, и которые обладают сродством с терпенами, например, такие, как цитронеллол, гераниол, нерол, неролидол, линалоол, фарнезол, фитол. Из ненасыщенных низших спиртов, могут быть использованы аллиловый спирт и пропаргиловый спирт. Из алифатических спиртов, предпочтительными являются такие спирты, которые имеют лишь один бензольный остаток, и в которых алифатическая цепь имеет не более 4 атомов углерода; причем, указанный бензольный остаток может быть замещенным 1-3 метильными или гидроксильными группами, или атомами галогена, предпочтительно хлором, бромом, и йодом; а указанная алифатическая цепь может быть замещенной одной или несколькими функциональными группами, выбранными из свободных аминовых групп, или моно- или диметилированных аминовых групп; либо пирролидиновыми или пиперидиновыми группами. Из указанных спиртов, наиболее предпочтительными являются бензиловый и фенетиловый спирты.

Спирты циклоалифатического или алифатического-циклоалифатического ряда могут происходить от моно- или полициклических углеводородов; могут иметь не более, чем 34 атома углерода; могут быть незамещенными; и могут иметь один или несколько заместителей, например, таких, как вышеуказанные заместители для алифатических спиртов. Из спиртов, происходящих от циклических одноядерных углеводородов, предпочтительными являются спирты, имеющие не более, чем 12 атомов углерода, и кольца, содержащие предпочтительно 5-7 атомов углерода, которые могут быть замещенными, например, 1-3 низшими алкильными группами, такими, как метил, этил, пропила или изопропил. В качестве конкретных примеров наиболее предпочтительных спиртов этой группы могут служить: циклогексанол, циклогександиол, 1,2,3-циклогексантриол, и 1,3,5-циклогексантриол (флороглюцит), инозит, и спирты, происходящие от р-метана, например, такие, как карвоментол, ментол, и α-, γ- терпинеол, 1-терпинеол, 4-терпинеол, и пиперитол, либо смесь этих спиртов, известная под названием "терпинеол"; 1,4- и 1,8-терпин. Из спиртов, которые происходят от углеводородов с конденсированными кольцами, например, таких, как туйан, пинан или комфан, предпочтительными являются туйанол, сабинол, пиногидрат, D- и L-борнеол, и D- и L-изоборнеол.

Алифатическими-циклоалифатическими полициклическими спиртами, которые могут быть использованы для получения сложных эфиров настоящего изобретения, являются стеролы, холевые кислоты, и стероиды, такие, как половые гормоны и их синтетические аналоги, в частности, кортикостероиды и их производные. Так, например, в целях настоящего изобретения могут быть использованы холестерин, дигидрохолестерин, эпидигидрохолестерин, копростанол, эпикопростанол, ситостерин, стигматостерин, эргостерин, холевая кислота, дезоксихолевая кислота, литохолевая кислота, экстриол, эстрадиол, эквиленин, эквилин и их алкилированные производные, а также их этиниловые или пропиниловые производные в положении 17, такие, как 17 α-этинил-эстрадиол или 7 α-метил-17 α-этинил-эстрадиол, прегненолон, прегнанедиол, тестостерон, и их производные, такие, как 17 α-метилтестостерон, 1,2-дегидротестостерон, и 17 α- метил-1,2-дегидротестостерон, и алкилированные в положении 17 проивзодные тестостерона и 1,2-дегидротестостерона, такие, как 17 α-этинилтестостерон, 17 α-пропинилтестостерон, норгестрель, гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, 19-нортестостерон, 19-нор-17 α- метилтестостерон, и 19-нор-17 α- этинилтестостерон, антигормоны, такие, как цитопротерон, кортизон, гидрокортизон, преднизон, преднизолон, флуорокортизон, дексаметазон, бетаметазон, параметазон, флуметазон, флуоцинолон, флупреднилиден, хлобетазол, беклометазон, альдостерон, дезоксикортикостерон, альфаксолон, альфадолон и боластерон. В качестве этерифицирующих компонентов для образования сложных эфиров настоящего изобретения могут быть использованы следующие соединения: генины (агликоны) кардиоактивных гликозидов, например, такие, как дигитоксигенин, гитоксигенин, дигоксигенин, строфантидин, тигогенин и сапонины.

Другими спиртами, которые могут быть использованы в целях настоящего изобретения, являются витамины, такие, как аксерофтол, витамины D_2 и D_3, аневрин, лактофлавин, аскорбиновая кислота, рибофлавин, тиамин и пантотеновая кислота.

Что касается гетероциклических кислот, то их можно рассматривать как производные вышеупомянутых циклоалифатических или алифатических-циклоалифатических спиртов, в том случае, если они имеют линейные или циклические цепи, которые прерываются

RU 2133127 C1

RU 2133127 C1

одним или несколькими (например, 1-3) гетероатомами, выбранными, например, из -O-, -S-, -N-, и -NH-; и которые могут иметь одну или несколько ненасыщенных связей; например, от 1 до 3 двойных связей; в результате чего в разряд рассматриваемых соединений могут быть также отнесены гетероциклические соединения с ароматическими структурами. В качестве конкретных примеров могут быть упомянуты фурфуриловый спирт, алкалоиды и их производные, такие, как атропин, скополамин, цинхонин, цинхонидин, хинин, морфин, кодеин, налорфин, N-бутилскополаммония бромид, аймалин; фенилэтиламины, такие, как эфедрин, изопротеренол, эпинефрин; фенотиазиновые лекарственные средства, такие, как перфеназин, пипотиазин, карфеназин, гомофеназин, ацетофеназин, флуфеназин, и N-гидроксиэтилпрометазина хлорид; тиоксантеновые лекарственные средства, такие, как флупентиксол и хлопентиксол; противосудорожные средства, такие, как мепрофендиол; нейролептики, такие, как опипрамол; противорвотные средства, такие, как оксипендил; аналгетики, такие, как карбетидин и феноперидин, и метадол; снотворные средства, такие, как этодроксизин; средства, снижающие аппетит, такие, как бензидрол и дифеметоксидин; слабые транквилизаторы, такие, как гидроксизин; миорелаксанты, такие, как циннамедрин, дифиллин, мефенезин, метокарбамол, хлорфенезин, 2,2-диэтил-1,3-пропандиол, гвайфенезин, гидроциламид; коронарные вазодилататоры, такие, как дипиридамол и оксифедрин, адреноблокаторы, такие, как пропанолол, тимолол, пиндолол, бупранолол, атенолол, метропролол, практолол; противоопухолевые средства, такие, как 6-азауридин, цитарабин, флоксуридин, антибиотики, такие, как хлорамфеникол, тиамфеникол, эритромицин, олеандомицин, линкомицин; противовирусные средства, такие, как идоксуридин; периферические вазодилаторы, такие, как изоникотиловый спирт; ингибиторы карбоангидразы, такие, как сулокарбилат; противоастматические и противовоспалительные средства, такие, как тиарамад, сульфамидные препараты, такие, как 2-п-сульфанилоноэталон.

В некоторых случаях, могут представлять интерес такие сложные эфиры гиалуроновой кислоты, в которых сложноэфирные группы происходят от двух или более терапевтически активных гидроксильных соединений; и при этом, могут быть получены все возможные варианты. Особый интерес представляют вещества, в которых присутствуют два типа различных сложноэфирных групп, происходящих от гидроксильных лекарственных средств; и в которых оставшиеся карбоксильные группы являются свободными и образуют соли с металлами или основанием; при этом, основания сами по себе также могут быть терапевтически активными, обладающими, например, такой же или сходной активностью как и этерифицирующий компонент. В частности, возможен также вариант, в котором сложные эфиры гиалуроновой кислоты происходят, с одной стороны, от противовоспалительных стероидов, таких, как были упомянуты выше; и с другой стороны, от витамина, алкалоида, или от антибиотика, например, таких, как были описаны выше.

Способ получения сложных эфиров гиалуроновой кислоты настоящего изобретения

Способ А

Сложные эфиры гиалуроновой кислоты могут быть получены методами, известными per se для этерификации карбоновых кислот, например, путем обработки свободной гиалуроновой кислоты нужными спиртами в присутствии катализаторов, таких, как сильные неорганические кислоты или ионообменник кислотного типа, либо этерифицирующим агентом, способным вводить нужный спиртовой остаток в присутствии неорганического или органического основания. В качестве этерифицирующих агентов могут быть использованы известные соединения, хорошо описанные в литературе, например сложные эфиры различных неорганических кислот или органических сульфоновых кислот, таких, как водородная кислота, то есть, гидрокарбилгалогениды, такие, как метил- или этилиодиды, или нейтральные сульфаты или углеводородные кислоты, альфиты, карбонаты, силикаты, фосфиты, или гидрокарбилсульфонаты, такие, как метилбензол или п-толуолсульфонат или метил- или этилхлоросульфонат. Реакция может быть осуществлена в подходящем растворителе, например, в спирте, предпочтительно таком, который соответствовал бы алкильной группе, необходимой для введения в карбоксильную группу. Однако эта реакция может быть также осуществлена в неполярных растворителях, таких, как кетоны, простые эфиры, например, диоксан, или в апротонном растворителе, таком, как диметилсульфоксид. В качестве основания могут быть использованы, например, гидрат щелочного или щелочноземельного металла, или окись магния или серебра, или основная соль одного из этих металлов, например, карбонат; или органические основания, такие, как азотированные третичные основания, например пиридин или коллидин. Вместо основания может быть также использован ионообменник основного типа.

В другом способе этерификации используются металлические соли или соли, образованные с органическими азотированными основаниями, например, соли аммония или соли заместителей аммония. Предпочтительными являются соли щелочных или щелочноземельных металлов, однако, могут быть также использованы соли и других металлов. В этом случае этерифицирующими агентами могут быть соединения, указанные выше, и то же самое относится к растворителям. Предпочтительными являются апротонные растворители, например диметилсульфоксид и диметилформамид.

В сложных эфирах, полученных в соответствии с вышеописанными процедурами или в соответствии с другими процедурами, описанными выше, свободные карбоксильные группы неполных эфиров могут быть салифицированы, если это необходимо, способами, известными per se.

Способ В

Сложные эфиры гиалуроновой кислоты

RU 2133127 C1

RU 2133127 C1

могут быть также получены способом, который включает в себя обработку четвертичноаммониевой соли гиалуроновой кислоты этерифицирующим агентом, предпочтительно в апротонном органическом растворителе.

В качестве органических растворителей предпочтительно использовать апротонные растворители, такие, как диалкилсульфоксиды, диалкилкарбоксамиды, в частности, такие, как низшие диалкилсульфоксиды, например, диметилсульфоксид, и низшие диалкиламиды низших алифатических кислот, такие, как диметил- или диэтилформамид или диметил- или диэтилацетамид.

Однако могут быть использованы и другие растворители, которые не всегда являются апротонными, например, такие, как спирты, простые эфиры, кетоны, сложные эфиры, в частности алифатические или гетероциклические спирты и кетоны с низкой точкой кипения, такие, как гексафтороизопропанол, трифтороэтанол и N-метилпирролидон.

Эту реакцию осуществляют предпочтительно при температуре от около 0 °С до 100°С, в частности от около 25°С до 75°С, например, при около 30°С.

Этерификацию проводят предпочтительно путем постепенного добавления этерифицирующего агента к вышеуказанной аммониевой соли в одном из вышеупомянутых растворителей, например в диметилсульфоксиде.

В качестве алкилирующего агента могут быть использованы соединения, указанные выше, например, гидрокарбилгалогены, такие, как алкилгалогены. В качестве исходных солей четвертичного аммониевого основания предпочтительно использовать низшие тетраалкилаты четвертичного аммония, алкильные группы которых имеют предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. В данной работе, в основном, использовали гиалуронат тетрабутиламмония. Указанные соли четвертичного аммония могут быть получены с помощью реакции металлической соли гиалуроновой кислоты, предпочтительно одной из вышеупомянутых солей, например, натриевой или калиевой соли, в водном растворе, содержащем солеобразующую сульфоновую смолу, с четвертичным аммониевым основанием.

Один из вариантов вышеописанной процедуры включает в себя реакцию калиевой или натриевой соли гиалуроновой кислоты, суспендированной в соответствующем растворе, например в диметилсульфоксиде, с соответствующим алкилирующим агентом в присутствии каталитических количеств соли четвертичного аммониевого основания, такой, как иодид тетрабутиламмония.

Для получения сложных эфиров гиалуроновой кислоты могут быть использованы гиалуроновые кислоты любой природы, например, кислоты, экстрагированные из вышеупомянутых природных источников, таких, как петушиные гребешки. Получение таких кислот описано в литературе, при этом предпочтительно использовать очищенные гиалуроновые кислоты. Особенно предпочтительными являются гиалуроновые кислоты, содержащие молекулярные фракции интегральных кислот, полученных непосредственно путем экстракции из органических материалов с молекулярными массами, варьирующимися в широком диапазоне, например, от около 90% - 800% (MW = 11,7 - 10,4 миллионов) до около 0,2% (MW = 30000) (по массе) интегральной кислоты с мол. массой 13000000, а предпочтительно 0,5 - 0,2%. Такие фракции могут быть получены различными методами, описанными в литературе, например, путем гидролиза, окисления, и с использованием ферментных или физических методов, таких, как механические или радиационные воздействия. Поэтому исходные экстракты часто получают в процессе тех же самых известных процедур (см., например, статью Balazs и др., цитированную выше в "Cosmetic & Toiletries"). Выделение и очистку молекулярных фракций полученных фракций осуществляют известными способами, например, путем молекулярной фильтрации.

Кроме того могут быть использованы очищенные фракции, полученные из гиалуроновой кислоты, например, как описано в Европатенте (публ.) N 0138572.

Получение солей гиалуроновой кислоты с вышеуказанными металлами, используемых в качестве исходных солей для последующей процедуры этерификации, может быть осуществлено методами, известными per se, например, посредством реакции гиалуроновой кислоты с определенным количеством основания, например, с гидратами щелочных металлов, или с основными солями этих металлов, такими, как карбонаты или бикарбонаты.

Для того чтобы получить желаемый стехиометрический уровень солеобразования в неполных сложных эфирах, можно путем дозирования количества основания образовывать соль со всеми оставшимися карбоксильными группами, либо с частью этих групп. При соответствующем уровне солеобразования можно получить сложные эфиры с широким диапазоном констант диссоциации, что, в свою очередь, позволяет получить нужное значение pH в растворе или "in situ", т.е. в процессе терапевтического применения.

Примеры получения

Ниже проиллюстрировано получение сложных эфиров гиалуроновой кислоты, используемых в композиционных мембранах настоящего изобретения.

Пример 1. Получение (неполного) пропилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY):

- 50% этерифицированных карбоновых групп;
- 50% образовавших соль карбоксильных групп (Na).

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярном массой 170000, соответствующей 20 молярным эквивалентам мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 1,8 г (10,6 м.экв.) пропилиодида, и полученный раствор поддерживали при температуре 30°С в течение 12 часов.

После этого добавляли раствор, содержащий 62 мл воды и 9 г хлорида натрия,

RU 2133127 C1

RU 2133127 C1

и полученную смесь медленно выливали в 3500 мл ацетона, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали и промывали три раза 500 мл смеси ацетона и воды (5:1), и три раза ацетоном, а затем сушили в вакууме в течение 8 часов при 30°С.

Затем полученный продукт растворяли в 550 мл воды, содержащей 1% хлорида натрия, и полученный раствор медленно выливали в 3000 мл ацетона, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали и дважды промывали 500 мл ацетона/воды (5:1), и 3 раза промывали 500 мл ацетона, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. В результате этой процедуры получали 7,9 г неполного пропилового сложного эфира, количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным Cundiff и P.C. Markunas [Anal. Chem. 33, 1028 - 1030 (1961)].

Пример 2. Получение (неполного) изопропилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY):

- 50% этерифицированных карбоновых групп;
- 50% образовавших соль карбоксильных групп (Na).

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярном массой 160000, соответствующей 20 мол. экв. мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 1,8 г (10,6 м. экв.) пропилиодида, и полученный раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

Затем добавляли раствор, содержащий 62 мл воды и 9 г хлорида натрия, и полученную смесь медленно выливали в 3500 мл ацетона, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся таким образом осадок фильтровали, промывали 3 раза 500 мл ацетона/воды (5:1) и 3 раза ацетоном, и наконец осушали в вакууме в течение 8 часов при 30°С.

После этого полученный продукт растворяли в 550 мл воды, содержащей 1% хлорида натрия, и полученный раствор медленно выливали в 3000 мл ацетона, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали дважды смесью 500 мл ацетона/воды (5:1) и три раза 500 мл ацетона, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. Таким образом, получали 7,8 г неполного изопропилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным R.H. Cundiff и P.C. Markunas [Anal. Chem. 33, 1028 - 1030 (1961)].

Пример 3. Получение (неполного) этилового сложного эфира гиалуроновой кислоты:

- 75% этерифицированных карбоновых групп;
- 25% образовавших соль карбоксильных групп (Na).

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярном массой 250000, соответствующей 20 мол. экв. мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 2,5 г (15,9 м.экв.) этилиодида, и полученный раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

Затем добавляли раствор, содержащий 62 мл воды и 9 г хлорида натрия, и полученную смесь медленно выливали в 3500 мл ацетона, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали три раза 500 мл смеси ацетона и воды (5:1), три раза ацетоном, и наконец осушали в вакууме в течение 8 часов при 30 °С.

Затем полученный продукт растворяли в 550 мл воды, содержащей 1% хлорида натрия, и раствор медленно выливали в 3000 мл ацетона, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали дважды 500 мл смеси ацетона/воды (5: 1) и три раза 500 мл ацетона, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. В результате этой процедуры получали 7,9 г неполного этилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным R.H. Cundiff и P.C. Markunas [Anal. Chem. 33, 1028 - 1030 (1961)].

Пример 4 Получение (неполного) метилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY:)

- 75% этерифицированных карбоновых групп;
- 25% образовавших соль карбоксильных групп (Na).

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 80000, соответствующей 20 мол. экв. мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 2,26 г (15,9 м.экв.) метилиодида, и полученный раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

После этого добавляли раствор, содержащий 62 мл воды и 9 г хлорида натрия, и полученную смесь медленно выливали в 3500 мл ацетона, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали и промывали три раза 500 мл ацетона/воды (5: 1), а затем три раза ацетоном, и наконец осушали в вакууме в течение 8 часов при 30 °С.

Полученный таким образом продукт растворяли в 550 мл воды, содержащей 1% хлорида натрия, и раствор медленно выливали в 3000 мл ацетона, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали, дважды промывали 500 мл ацетона/воды (5:1) и три раза промывали 500 мл ацетона, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. В результате этой процедуры получали 7,8 г неполного метилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным R.H. Cundiff и P.C. Markunas [Anal. Chem. 33, 1028 - 1030 (1961)].

Пример 5. Получение метилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY)

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 120000, соответствующей 20 мол. экв. мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 3 г (21,2 м. экв.) метилиодида, и раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

Полученную смесь медленно выливали в 3500 мл этилацетата, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся

RU 2133127 C1

RU 2133127 C1

осадок фильтровали и промывали 4 раза 500 мл этилацетата, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С.

Таким образом, получали 8 г целевого продукта: этилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным R. H. Cundiff и P.C. Markunas [Anal. Chem. 33, 1028 - 1030 (1961)].

Пример 6. Получение этилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY)

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 85000, соответствующей 20 мол. экв. мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 3,3 г (21,2 м. экв.) этилиодида, и раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

Полученную смесь медленно выливали в 3500 мл этилацетата, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали и промывали 4 раза 500 мл этилацетата, и осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С.

В результате этой процедуры получали 8 г целевого продукта - этилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным R.H. Cundiff и P.C. Markunas [Anal. Chem. 33, 1028 - 1030 (1961)].

Пример 7. Получение пропилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY)

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 170000, соответствующей 20 мол. экв. мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 3,6 г (21,2 м.экв.) пропилиодида и раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

Полученную смесь медленно выливали в 3500 мл этилацетата, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали 4 раза 500 мл этилацетата, и наконец, осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С.

В результате этой процедуры получали 8,3 г целевого продукта - пропилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным R. H. Cundiff и P.C. Markunas [Anal. Chem. 33, 1028 - 1030 (1961)].

Пример 8. Получение (неполного) бутилового сложного эфира гиалуроновой кислоты

- 50% этерифицированных карбоновых групп;
- 50% образоавших соль карбоксильных групп (Na).

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 620000, соответствующей 20 мол. экв. мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 1,95 г (10,6 м. экв.) n-бутилиодида, и полученный раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

К этому раствору добавляли раствор, содержащий 62 мл воды и 9 г хлорида натрия, и полученную смесь медленно выливали в 3500 мл ацетона при постоянном перемешивании. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали 3 раза 500 мл смеси ацетона и воды (5:1) и три раза ацетоном, после чего осушали в вакууме в течение 8 часов при 30°С.

Полученный продукт растворяли в 550 мл воды, содержащей 1% хлорида натрия, и раствор медленно выливали в 3000 мл ацетона, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали и дважды промывали 500 мл смеси ацетона и воды (5:1), и три раза 500 мл ацетона, после чего осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. В результате этой процедуры получали 8 г неполного бутилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным R.H. Cundiff и P.C. Markunas [Anal. Chem. 33, 1028 - 1030 (1961)].

Пример 9. Получение (неполного) этоксикарбонилметилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY)

- 75% этерифицированных карбоновых групп;
- 25% образовавших соль карбоксильных групп (Na).

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 180000, соответствующей 20 мол. экв. мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 2 г иодида тетрабутиламмония и 1,84 г (15 м. экв.) этилхлороацетата, а полученный раствор поддерживали в течение 24 часов при 30°С.

Затем добавляли раствор, содержащий 62 мл воды и 9 г хлорида натрия, и полученную смесь медленно выливали в 3500 мл ацетона, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали три раза 500 мл смеси ацетона и воды (5:1) и три раза ацетоном, а затем осушали в вакууме в течение 8 часов при 30 °С.

После этого полученный продукт растворяли в 550 мл воды, содержащей 1% хлорида натрия, и раствор медленно выливали в 3000 мл ацетона, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали, дважды промывали 500 мл ацетона/воды (5:1), и 3 раза промывали 500 мл ацетона, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. Таким образом, получали целевое соединение - 10 г неполного этоксикарбонилметилового сложного эфира.

Количественное определение этокси-групп сложного эфира осуществляли способом, описанным R.H. Cundiff и P.C. Markunas [Anal. Chem. 33, 1028 - 1030 (1961)].

Пример 10. Получение n-пентилового сложного эфира гиалуроновой кислоты

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 620000, соответствующей 20 мол. экв. мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 3,8 г (25 мол. экв.) н-пентилбромида и 0,2 г иодида тетрабутиламмония, и раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

Полученную смесь медленно выливали в 3500 мл этилацетата, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали и промывали 4 раза 500 мл этилацетата, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С.

В результате этой процедуры получали 8,7 г н-пентилового сложного эфира.

RU 2133127 C1

RU 2133127 C1

Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным на страницах 169-172 работы Sigga S. и Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition John Wiley & Sons.

Пример 11. Получение изопентилового сложного эфира гиалуроновой кислоты

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 170000, соответствующей 20 мол. экв. мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 3,8 г (25 мол. экв.) изопентилбромида и 0,2 г иодида тетрабутиламмония, а полученный раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

Полученную смесь медленно выливали в 3500 мл этилацетата при постоянном перемешивании. Образовавшийся осадок фильтровали и 4 раза промывали 500 мл этилацетата, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С.

В результате этой процедуры получали 8,6 г целевого соединения - изопентилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным на стр. 169-172 работы Sigga S. и Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition John Wiley & Sons.

Пример 12. Получение бензилового сложного эфира гиалуроновой кислоты

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 170000, соответствующей 20 мол. экв. мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 4,5 г (25 мол. экв.) бензилбромида и 0,2 г иодида тетрабутиламмония, а полученный раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

Полученную смесь медленно выливали в 3500 мл этилацетата, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали, 4 раза промывали 500 мл этилацетата, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С.

В результате этой процедуры получали 9 г целевого продукта - бензилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным на стр. 169-172 работы Sigga S. и Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition John Wiley & Sons.

Пример 13. Получение β-фенилэтилового сложного эфира гиалуроновой кислоты

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 125000, соответствующей 20 мол. экв. мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 4,6 г (25 мол. экв.) 2-бромоэтилбензола и 185 мг иодида тетрабутиламмония, и раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

Полученную смесь медленно выливали в 3500 мл этилацетата при постоянном перемешивании. Образовавшийся осадок фильтровали, 4 раза промывали 500 мл этилацетата, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С.

В результате этой процедуры получали целевое соединение - 9,1 г β- фенилэтилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным на стр. 169-172 работы Sigga S. & Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition John Wiley & Sons.

Пример 14. Получение бензилового сложного эфира гиалуроновой кислоты

3 г калиевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 162000, суспендировали в 200 мл диметилсульфоксиде и добавляли 120 мг иодида тетрабутиламмония, и 2,4 г бензилбромида.

Полученную суспензию перемешивали в течение 48 часов при 30°С. После этого смесь медленно выливали в 1000 мл этилацетата, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали и 4 раза промывали 150 мл этилацетата, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С.

В результате этой процедуры получали целевое соединение - 3,1 г бензилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным на стр. 169-172 работы Sigga S. & Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition John Wiley & Sons.

Пример 15. Получение (неполного) пропилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY) - 85% этерифицированных карбоновых групп, - 15% солеобразующих карбоновых групп (Na).

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 165000, соответствующей 10 мол. экв. мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 2,9 г (17 мол. экв.) пропилиодида, и полученный раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

Затем добавляли раствор, содержащий 62 мл воды и 9 г хлорида натрия, и полученную смесь медленно выливали в 3500 мл ацетона, при постоянном перемешивании. Образовавшийся осадок фильтровали, 3 раза промывали 500 мл смеси ацетона и воды (5:1) и три раза ацетоном, а после этого осушали в вакууме в течение 8 часов при 30°С.

Полученный продукт растворяли в 500 мл воды, содержащей 1% хлорида натрия, и раствор медленно выливали в 3000 мл ацетона, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали и дважды промывали 500 мл смеси ацетона и воды (5:1), и три раза 500 мл ацетона, а после этого осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. В результате этой процедуры получали 8 г целевого соединения - неполного пропилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным R.H. Cundiff и P. C. Markunas [Anal. Chem. 33, 1028 - 1030 (1961)].

Пример 16. Получение n-октилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY)

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 170000, соответствующей 20 мол. экв. мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 4,1 г (21,2 мол. экв.) 1-бромооктана, и

RU 2133127 C1

RU 2133127 C1

раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

Полученную смесь медленно выливали в 3500 мл этилацетата, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали, 4 раза промывали 500 мл этилацетата, и затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. Таким образом, получали целевой продукт - 9,3 г октилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным на стр. 169-172 работы Sigga S. and Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition John Wiley & Sons.

Пример 17. Получение изопропилового сложного эфира гиалуроновой кислоты

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 170000, соответствующей 20 молярным эквивалентам мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 2,6 г (21,2 мол. экв.) изопропилбромида, и раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

Полученную смесь медленно выливали в 3500 мл этилацетата, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали, 4 раза промывали 500 мл этилацетата, и осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. В результате этой процедуры получали целевое соединение - 8,3 г изопропилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным R.H. Cundiff и P.C Markunass [Anal. Chem. 33, 1028-1030, (1961)].

Пример 18. Получение 2,6-дихлорбензилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY)

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой, равной 170000 и соответствующей 20 молярным эквивалентам мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 5,08 г (21,2 мол. экв.) 2,6-дихлорбензилбромида, и раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

Полученную смесь медленно выливали в 3500 мл этилацетата, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали, 4 раза промывали 500 мл этилацетата, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. Таким образом, получали целевое соединение - 9,7 г 2,6-дихлоробензилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным на стр. 169-172 работы Sigga S. and Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition John Wiley & Sons.

Пример 19. Получение 4-турбутилбензилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY)

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой, равной 170000 и соответствующей 20 молярным эквивалентам мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 4,81 г (21,2 мол. экв.) 4-тербутилбензилбромида, и раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

Полученную смесь медленно выливали в 3500 мл этилацетата, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали, четыре раза промывали 500 мл этилацетата, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. В результате этой процедуры получали целевое соединение - 9,8 г 4-тербутилбензилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным на стр. 169-172 работы Sigga S. and Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition John Wiley & Sons.

Пример 20. Получение гептадецилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY)

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой, равной 170000 и соответствующей 20 молярным эквивалентам мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 6,8 г (21,2 мол. экв.) гептадецилбромида, и раствор поддерживали 12 часов при 30°С.

Полученную смесь медленно выливали в 3500 мл этилацетата, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали и промывали (4 раза) 500 мл этилацетата, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. В результате этой процедуры получали 11 г целевого продукта - гептадецилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным на стр. 169-172 работы Sigga S. and Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition John Wiley & Sons.

Пример 21. Получение октадецилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY)

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой, равной 170000 и соответствующей 20 молярным эквивалентам мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 7,1 г (21,2 мол. экв.) октадецилбромида, и раствор поддерживали при 30°С в течение 12 часов.

Полученную смесь медленно выливали в 3500 мл этилацетата, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали и 4 раза промывали 500 мл этилацетата, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. таким образом, получали целевой продукт - 11 г октадецилового н сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным на стр. 169-172 работы Sigga S. and Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition John Wiley & Sons.

Пример 22. Получение 3-фенилпропилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY)

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой, равной 170000 и соответствующей 20 мол. экв. мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли

RU 2133127 C1

RU 2133127 C1

4,22 г (21,2 мол. экв.) 3-фенилпропилбромида, и раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

Полученную смесь медленно выливали в 3500 мл этилацетата, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали и промывали (4 раза) 500 мл этилацетата, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. В результате этой процедуры получали 9 г целевого соединения - 3-фенилпропилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным на стр. 169-172 работы Sigga S. and Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition John Wiley & Sons.

Пример 23. Получение 3,4,5-триметоксибензилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY)

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой, равной 170000 и соответствующей 20 молярным эквивалентам мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 4,6 г (21,2 мол. экв.) 3,4,5-триметоксибензилхлорида, и раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

Полученную смесь медленно выливали в 3500 мл этилацетата, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали (4 раза) 500 мл этилацетата, и осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. В результате этой процедуры получали 10 г целевого соединения - 3,4,5-триметоксибензилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным на стр. 169-172 работы Sigga S. and Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition John Wiley & Sons.

Пример 24. Получение циннамилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY)

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой, равной 170000, соответствующей 20 молярным эквивалентам, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 4,2 г (21,2 мол. экв.) циннамилбромида, и раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

Полученную смесь медленно выливали в 3500 мл этилацетата при постоянном перемешивании. Образовавшийся осадок фильтровали и промывали (4 раза) 500 мл этилацетата, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. В результате этой процедуры получали 9,3 г целевого соединения - циннамилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным на стр. 169-172 работы Sigga S. and Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups", 4th Edition John Wiley & Sons.

Пример 25. Получение децилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY)

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой, равной 170000 и соответствующей 20 молярным эквивалентам мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 4,7 г (21,2 мол. экв.) 1-бромодекана, и раствор поддерживали 12 часов при 30°С.

Полученную смесь медленно выливали в 3500 мл этилацетата, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали (4 раза) 500 мл этилацетата, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. В результате этой процедуры получали 9,5 г целевого соединения - децилового сложного эфира. Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным на стр. 169-172 работы Sigga S. and Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups", 4th Edition John Wiley & Sons.

Пример 26. Получение нонилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HY)

12,4 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты с молекулярной массой, равной 170000 и соответствующей 20 молярным эквивалентам мономерного звена, солюбилизировали в 620 мл диметилсульфоксида при 25°С, добавляли 4,4 г (21,2 мол. экв.) 1-бромононана, и полученный раствор поддерживали в течение 12 часов при 30°С.

После этого полученный раствор медленно выливали в 3500 мл этилацетата, постоянно перемешивая при этом. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали (4 раза) 500 мл этилацетата, а затем осушали в вакууме в течение 24 часов при 30°С. В результате этой процедуры получали целевое соединение - 9 г нонилового сложного эфира.

Количественное определение эфирных групп осуществляли способом, описанным Sigga S. и Hanna J. G. "Quantitative organic analysis via functional groups", 4th Edition John Wiley & Sons, p.p. 169-172.

Сложные эфиры альгиновой кислоты

Сложные эфиры альгиновой кислоты, предназначенные для использования в настоящем изобретении, могут быть получены в соответствии с описанием в EPA 0251905 посредством реакции четвертично-аммониевых солей альгиновой кислоты с этерифицирующим агентом, предпочтительно в апротонном органическом растворителе, таком, как диалкилсульфоксиды, диалкилкарбоксамиды, а в частности, диалкилсульфоксиды с низшей алкильной группой (предпочтительно, диметилсульфоксид), и низшие диалкиламины низших алифатических кислот, такие, как диметил- или диэтилформамид или диметил- или диэтилацетамид. Можно, однако, использовать и другие растворители, которые не всегда являются апротонными, например спирты, простые эфиры, кетоны, сложные эфиры, особенно, алифатические или гетероциклические спирты и кетоны с низкой точкой кипения, такие, как гексафтороизопропанол и трифторэтанол. Реакцию осуществляют предпочтительно при температуре от около 0°С до около 100°С, а предпочтительно от около 25°С до около 75 °С, например, приблизительно при 30°С.

Этерификацию осуществляли предпочтительно путем постепенного добавления этерифицирующего агента к вышеупомянутой аммониевой соли,

RU 2133127 C1

RU 2133127 C1

растворенной в одном из вышеуказанных растворителей, например в диметилсульфоксиде. В качестве алкилирующих агентов могут быть использованы соединения, указанные выше, а в частности, гидрокарбилгалогениды, например алкилгалогениды.

В соответствии с вышеуказанным, предпочтительный способ этерификации включает в себя реакцию, в органическом растворителе, соли четвертично-аммониевой соли альгиновой кислоты со стехиометрическим количеством соединения формулы: A-X, где A выбирают из группы, включающей в себя алифатические, аралифатические, циклоалифатические, алифатические-циклоалифатические и гетероциклические радикалы; а X является атомом галогена; причем указанное стехиометрическое количество соединения A-X определяется степенью желаемой этерификации.

В качестве исходных солей четвертичного аммония предпочтительно использовать низшие тетраалкилаты аммония, где алкильные группы содержат предпочтительно 1 - 6 атомов углерода. В большинстве случаев использовали альгинаты тетрабутиламмония. Указанные соли четвертичного аммония могут быть получены с помощью реакции металлической соли альгиновой кислоты (предпочтительно, одной из вышеуказанных солей, например натриевой или калиевой соли, в водном растворителе, содержащем солеобразующую сульфоновую смолу) с четвертичным аммониевым основанием.

Один из вариантов вышеописанного способа включает в себя реакцию калиевой или натриевой соли альгиновой кислоты, суспендированной в соответствующем растворе, таком, как диметилсульфоксид, с соответствующим алкилирующим агентом в присутствии каталитических количеств соли четвертичного аммония, такой, как иодид тетрабутиламмония. В результате этой процедуры можно получить полные сложные эфиры альгиновой кислоты.

Для получения сложных эфиров настоящего изобретения могут быть использованы альгиновые кислоты любой природы. Получение этих кислот описано в литературе. Предпочтительно использовать очищенные альгиновые кислоты.

Для того чтобы получить желаемый стехиометрический уровень солеобразования в неполных сложных эфирах, можно (путем соответствующего дозирования количества основания) образовывать соль со всеми оставшимися карбоксильными группами, либо с частью этих групп. При соответствующем уровне солеобразования можно получить сложные эфиры с широким диапазоном констант диссоциации, что, в свою очередь, позволяет получить нужное значение pH в растворе или "in situ", т.е. в процессе терапевтического применения.

ALAFF 11 (бензиловый сложный эфир альгиновой кислоты) и ALAFF 7 (этиловый сложный эфир альгиновой кислоты) особенно предпочтительно использовать в композиционных фильтрах настоящего изобретения.

Пример 27

Нетканый материал, содержащий бензиловый сложный эфир гиалуроновой кислоты, HYAFF 11, и имеющий вес 40 г/мэк. и толщину 0,5 мм, получали в соответствии со следующей процедурой (см. фиг. 1).

Раствор HYAFF 11 в диметилсульфоксиде при концентрации 135 мг/мл получали в резервуаре 1, а затем подавали с помощью шестеренного дозировочного насоса 2 в многоканальный мундштук экструдера, предназначенный для экструзии из раствора, и имеющий 3000 отверстий размером 65 мкм.

Экструдированную массу волокон пропускали через коагуляционную ванну 3, содержащую абсолютный этанол. После этого указанную массу, с помощью валикового транспортера, подавали в две последовательно расположенные ванны 4 и 5 для промывки, содержащие абсолютный этанол. Степень вытяжки первого валикового транспортера была установлена на нуле, а степень вытяжки между другими валиками была установлена на отметку 1,05. После пропускания через промывочные ванны пасмы нитей осушали путем продувания горячим воздухом при 45 - 50 °C (6), а затем разрезали с помощью режущего валика 7 на 40-миллиметровые волокна.

Полученную таким образом массу волокон опускали путем опрокидывания в трубу для транспортировки, через которую эти волокна поступали в кардочесальную машину/машину для преобразования прочеса (9), а оттуда волокна уже выходили в виде нетканого материала толщиной 1 мм и весом 40 мг/мэк. Этот материал затем обрабатывали путем опрыскивания раствором HYAFF 11 в диметилсульфоксиде при 80 мг/мл (11); помещали в этанолсодержащую коагуляционную ванну 12, затем в промывочную камеру 13 и, наконец, в сушильную камеру 14.

Конечная толщина материала составляла 0,5 мм. Внешний вид материала показан на фиг. 2.

Пример 28. Нетканый материал, содержащий этиловый сложный эфир гиалуроновой кислоты, HYAFF 7, и имеющий вес 200 г/мэк и толщину 1,5 мм, получали в соответствии со следующей процедурой.

Волокна из HYAFF 7, длиной 3 мм, полученные путем формования как описано в примере 27, подавали через спускную трубу в кардочесальную машину, откуда эти волокна выходили в виде нетканого материала толщиной 1,8 мм и весом 200 г/мэк. Этот материал пропускали через игольную пробивочную машину (на фиг. 1, позиции 16, 17 и 18), которая трансформирует этот материал в нетканую ткань весом 200 г/мэк и толщиной 1,5 мм.

Пример 29. Нетканый материал весом 200 г/мэк и толщиной 1,5 мм, состоящий из смеси этилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HYAFF 7) и из бензилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HYAFF 11) в равных количествах, получали в соответствии со следующей процедурой.

Волокна из HYAFF 7 и HYAFF 11, имеющие длину 3 мм и полученные путем формования в соответствии с процедурой, описанной в примере 27, тщательно смешивали в спиральном смесителе. Полученную смесь волокон подавали в кардочесальную машину, и получали в результате прочес весом 200 г/мэк и толщиной 1,8 мм.

RU 2133127 C1

RU 2133127 C1

Этот прочес пропускали через игольную машину для пробивки (фиг. 1, позиции 16, 17 и 18), в результате чего получали нетканый материал толщиной 1,5 мм и весом 200 г/мэк, в котором два вышеуказанных вида волокон были хорошо смешаны друг с другом.

Пример 30. Нетканый материал весом 40 г/мэк и толщиной 0,5 мм, состоящий из смеси бензилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HYAFF 11) и неполного (75%) бензилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HYAFF 11p75) в равных количествах, получали в соответствии с нижеописанной процедурой.

HYAFF 11p75 получали следующим образом. 10 г тетрабутиламмониевой соли гиалуроновой кислоты (MW = 620,76; 16,1 нМ) солюбилизировали в смеси N-метилпирролидона/H_2O (90/10, 2,5 мас.%), и получали 400 мл раствора. Этот раствор охлаждали до 10°C, а затем в течение 30 минут через него барботировали очищенный N_2. После этого проводили этерификацию с использованием 1,49 мл (12,54 мМ) бензилбромида, раствор слегка встряхивали в течение 60 часов при 15 - 20°C.

Последующую очистку осуществляли путем осаждения в этилацетате, а затем добавления насыщенного раствора хлорида натрия с последующей промывной смесью этилацетата/абсолютного этанола, 80/20. Твердую фазу отделяли путем фильтрации и обрабатывали безводным ацетоном. Таким образом, выход полученного продукта (6,8 г) составлял 95%.

Волокна из HYAFF 11 и HYAFF 11p75 (длиной 40 мм), полученные в соответствии с процедурой, описанной в примере 1, тщательно смешивали друг с другом в спиральном смесителе.

Смешанные волокна подавали в кардочесальную машину, и получали в результате прочес с толщиной 1 мм и весом 40 мг/мэк. Этот прочес обрабатывали путем опрыскивания раствором HYAFF 11 в диметилсульфоксиде при 80 мг/мл (фиг. 1, позиция 11), затем помещали в эатноловую коагуляционную ванну 12, а после этого в промывочную камеру 13, содержащую воду или смесь воды и этанола (в отношении, при котором этанол составлял от 10 до 95%) и, наконец, подавали в сушильную камеру (14).

Этот материал имел конечную толщину 0,5 мм, а волокна, состоящие из HYAFF 11 и HYAFF 11p75 были хорошо смешаны и склеены друг с другом.

Пример 31. Нетканый материал, состоящий из бензилового сложного эфира гиалуроновой кислоты (HYAFF 11), имеющий вес 200 г/мэк и толщину 1,5 мм, и пропитанный ванкомицином, получали в соответствии с нижеописанной процедурой.

Нетканый материал, полученный в соответствии с процедурой, описанной в примере 28, погружали на 4 часа в водный раствор ванкомицина при концентрации 0,1 мг/мл. Затем после обработки в нагретом каландре нетканый материал осушали 2 часа в сушильном шкафу. Испытание на in vitro - высвобождение показало, что в данном материале, ванкомицин содержался в фармакологически активных количествах.

Нетканые материалы настоящего изобретения могут быть также с успехом использованы в микрохирургических процедурах, например в одонтологии, стоматологии, оториноларингологии, ортопедии, нейрохирургии, и т.п., где необходимо использовать вещества, которые могут участвовать в метаболических процессах организма и которые способствуют облегчению действия трансплантата, реэпителиализации слизистых оболочек, стабилизации имплантатов и заполнения полостей, возникающих в результате поражения тканей. Новые нетканые материалы могут быть также использованы в качестве буферных сред в хирургии носа и внутреннего уха.

Описанное выше настоящее изобретение может быть осуществлено в различных вариантах. Однако, эти варианты не должны рассматриваться как некое ограничение объема изобретения, и для каждого специалиста очевидно, что все такие модификации не должны также выходить за рамки существа настоящего изобретения и объема нижеследующей формулы изобретения.

Формула изобретения:

1. Нетканый тканевый материал для использования в хирургии, дерматологии, одонтологии, стоматологии, ортопедии, нейрохирургии, оториноларингологии и для лечения кожных патологий, содержащий волокна по крайней мере одного сложного эфира гиалуроновой кислоты, или волокна гиалуроновой кислоты, или сложного эфира гиалуроновой кислоты в комбинации с другим полимером, отличающийся тем, что материал имеет структуру из производно расположенных волокон.

2. Материал по п.1, отличающийся тем, что производное гиалуроновой кислоты представляет собой по крайней мере один сложный эфир гиалуроновой кислоты.

3. Материал по п.1, отличающийся тем, что указанным полимером является по крайней мере одно соединение, выбранное из группы, включающей в себя коллаген, коллаген совместно осажденный с гликозаминогликаном, целлюлозу, полисахарид в виде геля, полусинтетическое производное полимера и синтетический полимер.

4. Материал по п.3, отличающийся тем, что указанный полисахарид в виде геля представляет собой соединение, выбранное из группы, включающей в себя хитин, хитозан, пектин, пектиновую кислоту, агар, агарозу, ксантановую камедь, геллан, альгиновую кислоту, альгинат, полиманнан, полигликан, крахмал и природную камедь.

5. Материал по п.3, отличающийся тем, что указанное полусинтетическое производное полимера представляет собой соединение, выбранное из группы, включающей в себя химически структурированный коллаген, производное целлюлозы, производное альгиновой кислоты, производное крахмала, производное хитина, производное хитозана, производное геллана, производное ксантана, производное пектина, производное пектиновой кислоты, производное полигликана, производное полиманнана, производное агара, производное агарозы, производное природной камеди и производное гликозаминогликана.

6. Материал по п.3, отличающийся тем,

RU 2133127 C1

RU 2133127 C1

что указанный синтетический полимер представляет собой соединение, выбранное из группы, включающей в себя полимолочную кислоту, полигликолевую кислоту, сополимер полимолочной кислоты и полигликолевой кислоты, сополимер производного полимолочной кислоты и производного полигликолевой кислоты, полидиоксан, полифосфазен, полисульфоновую смолу и полиуретановую кислоту.

7. Материал по п.2, отличающийся тем, что присутствует лишь один указанный сложный эфир гиалуроновой кислоты или в сочетании с другими сложными эфирами гиалуновой кислоты.

8. Материал по п.2, отличающийся тем, что указанный сложный эфир гиалуроновой кислоты представляет собой этиловый сложный эфир гиалуроновой кислоты.

9. Материал по п.2, отличающийся тем, что указанный сложный эфир гиалуроновой кислоты представляет бензиловый сложный эфир гиалуроновой кислоты.

10. Материал по п.2, отличающийся тем, что содержит смесь этилового сложного эфира гиалуроновой кислоты и бензилового сложного эфира гиалуроновой кислоты.

11. Материал по п.2, отличающийся тем, что содержит смесь бензилового сложного эфира гиалуроновой кислоты и неполного бензилового сложного эфира гиалуроновой кислоты.

12. Материал по п.11, отличающийся тем, что бензиловый сложный неполный эфир гиалуроновой кислоты представляет собой 75%-ный бензиловый сложный эфир.

13. Материал по п.1, отличающийся тем, что его пропитывают фармакологически активным веществом.

14. Материал по п.13, отличающийся тем, что фармакологически активное вещество является антибиотиком.

15. Материал по п.14, отличающийся тем, что антибиотик является ванкомицином.

16. Материал по п. 1, отличающийся тем, что имеет вес от 20 до 500 г/мэкв, толщину от около 0,2 до около 5 мм, диаметр волокон от около 12 до около 60 мкм, а длину волокон от около 5 до около 100 мм.

17. Материал по п.1, отличающийся тем, что имеет вес 40 г/мэкв, толщину 0,5 мм, диаметр волокон около 20 мкм, а длину волокон около 40 мм.

18. Материал по п.1, отличающийся тем, что имеет вес 200 г/мэкв, толщину 1,5 мм, диаметр волокон около 20 мкм, а длину волокон около 3 мм.

19. Материал по п. 1, отличающийся тем, что остаточная влажность составляет 0,01 - 10,0%.

20. Материал по п.2, отличающийся тем, что сложный эфир содержит радикал фармакологически неактивного спирта.

21. Материал по п.20, отличающийся тем, что фармакологически неактивным спиртом является алифатический, аралифатический, циклоалифатический или гетероциклический спирт.

22. Способ получения нетканого тканевого материала, содержащего волокна по крайней мере одного сложного эфира гиалуроновой кислоты, или волокна гиалуроновой кислоты, или сложного эфира гиалуроновой кислоты в комбинации с другими полимером, включающий получение нетканого холста из слоев прочеса указанного материала, отличающийся тем, что холст дополнительно опрыскивают раствором гиалуроновой кислоты, или сложного эфира гиалуроновой кислоты или биосовместимого полимера для химической коагуляции волокон холста.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что распыляемый раствор представляет собой химическую композицию, отличную от композиции нетканого тканевого материала.

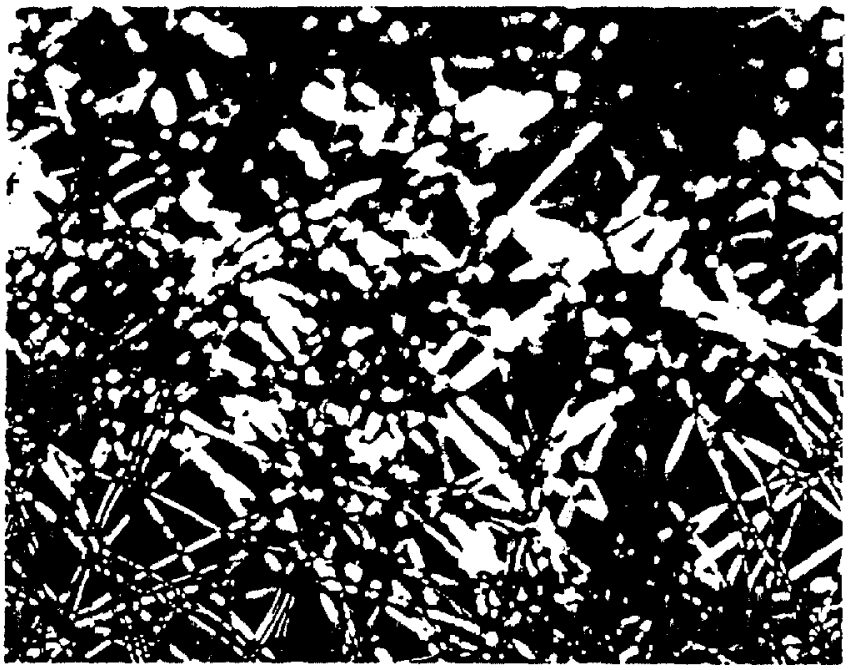
24. Способ по п.22, отличающийся тем, что нетканый холст дополнительно подвергают пробивке иглами.

25. Способ по п.22, отличающийся тем, что полученный материал дополнительно пропитывают фармакологически активной жидкостью или гелем, после чего сушат.

26. Терапевтический способ лечения патологических состояний кожи путем наложения на кожу нетканого тканевого материала, содержащего волокна из по крайней мере одного сложного эфира гиалуроновой кислоты, или волокна гиалуроновой кислоты, или сложного эфира гиалуроновой кислоты в комбинации с другим полимером, отличающийся тем, что материал имеет структуру из произвольно расположенных волокон.

RU 2133127 C1

RU 2133127 C1



Фиг.2

RU 2133127 C1

RU 2133127 C1