

①



LATVIJAS REPUBLIKAS
PATENTU VALDE

① LV 10112 B

⑤ Int.Cl. ⁵ C08B37/08
A61K31/725

Latvijas patents uz izgudrojumu
1993.g.2.marta Latvijas Republikas likums

②

Īsziņas

②① Pieteikuma numurs: P-92-687

②② Pieteikuma datums: 30.12.1992*

④① Pieteikuma publikācijas datums: 10.05.1994

④⑤ Patenta publikācijas datums: 20.02.1995

③③ Prioritāte:
891/89 24.02.1989 HU

⑧⑥ PCT pieteikums:
PCT/HU90/00013 20.02.1990

⑦③ Īpašnieks(i):

RICHTER GEDEON Vegyészeti Gyár Rt.,
Gyömrői ut., 19-21, Budapest, 1103 (HU)

⑦② Izgudrotājs(i):

Dr.Kálmán BURGER (HU),
Géza Takácsi NAGY (HU),
Iván RÉTHEY (HU),
János ILLÉS (HU),
Dr.Béla, STEFKÓ (HU),
Erzsébet NESZMÉLYI (HU),
István GEBHARDT (HU),
István RÁCZ (HU),
Árpádné KIRALY (HU),
Viktória VÁRKONYI (HU)

⑦④ Pilnvarotais vai pārstāvis:

Vladimirs ANOHINS, Aģentūra
"TRIA ROBIT", Aizkraukles iela 23-245,
Rīga, LV-1006

⑤④ Virsraksts: **Deprotonētas hialuronskābes asociāti (kompleksi), tos saturoša kompozīcija, deprotonētas hialuronskābes asociātu (kompleksu) iegūšanas metode, kompozīcijas iegūšanas metode, cinka hialuronāta ūdens šķīduma iegūšanas metode**

⑤⑦ Kopsavilkums: Izgudrojums attiecas uz jaunu deprotonētas hialuronskābes asociātu (kompleksu) ar elementu periodiskās sistēmas ceturtā perioda 3d metāla joniem iegūšanu un vielām, kas satur šos asociātus (kompleksus) kā aktīvus komponentus vai nesējus. Izgudrojums konkrētāk attiecas uz augšminēto jauno asociātu (kompleksu) un vielu (farmaceitisko un kosmētisko preparātu), kas satur šos asociātus (kompleksus) kā aktīvus komponentus, iegūšanu. Šinīs vielās kā aktīvais komponents visplašāk tiek izmantots cinka hialuronāts.

* pieteikums pieņemts ievērojot LR Ministru Padomes 1992.gada 28.februāra lēmumu Nr.72 (PSRS ir norādītā valsts PCT pieteikumā)

IZGUDROJUMA FORMULA

DEPROTONĒTAS HIALURONSKĀBES ASOCIĀTI (KOMPLEKSI),
TOS SATUROŠĀ KOMPOZĪCIJA, DEPROTONĒTAS HIALURON-
SKĀBES ASOCIĀTU (KOMPLEKSU) IEGŪŠANAS METODE,
KOMPOZĪCIJAS IEGŪŠANAS METODE, CINKA HIALURO-
NĀTA ŪDENS ŠĶĪDUMA IEGŪŠANAS METODE

1. Deprotonētas hialuronskābes asociāti (kompleksi)
ar Periodiskās sistēmas ceturtnā perioda metāla 3d joniem.
2. Asociāts, kurš pēc 1.p-ta ieslēdz sevī cinka
jonu kā metāla 3d jonu.
- 5 3. Asociāts, kurš pēc 1.p-ta ieslēdz sevī kobalta
jonu kā metāla 3d jonu.
4. Kompozīcija, kas satur aktīvo komponenti un pa-
rastos nesējus un/vai piedevas, a t š ķ i r a s ar to,
ka aktīvā komponente te ir deprotonētas hialuronskābes
10 asociāti (kompleksi) ar Periodiskās sistēmas ceturtnā pe-
rioda metāla 3d joniem.
5. Kompozīcija pēc 4.p-ta a t š ķ i r a s ar to,
ka tā ir farmaceitiskais preparāts, kas ieslēdz sevī kā
aktīvu komponenti efektīvu daudzumu deprotonētas hialu-
15 ronskābes asociātu (kompleksu) ar Periodiskās sistēmas
ceturtnā perioda metāla 3d joniem maisījumā ar nesējiem
un/vai parasti farmaceitiskā rūpniecībā pielietojamām
piedevām, pēc vēlēšanās, ar citiem terapeitiski aktīviem
aģentiem.
- 20 6. Kompozīcija pēc 5.p-ta a t š ķ i r a s ar to, ka
tā ieslēdz sevī deprotonētas hialuronskābes asociātu ar
cinka jonu kā aktīvu komponenti.
7. Kompozīcija pēc 4.p-ta a t š ķ i r a s ar to,
ka tā ir kosmetiskais preparāts (kuram piemīt ārstniecī-
25 ka iedarbība), kurš ieslēdz sevī kā aktīvu komponenti

efektīvu daudzumu deprotonētas hialuronskābes asociāta (kompleksa) ar Periodiskās sistēmas ceturtais perioda metāla 3d joniem un, pēc vēlēšanās, citas piedevas.

8. Kompozīcija pēc 7.p-ta a t š ķ i r a s ar to, ka tā ir kosmetisks preparāts, kurš ieslēdz sevī kā aktīvu komponenti vai nesēju deprotonētu hialuronskābi ar cinka jonu kā aktīvo vielu.

9. Deprotonēta hialuronskābes asociāta (kompleksa) ar Periodiskās sistēmas ceturtais perioda metāla 3d jona iegūšanas papēmiens a t š ķ i r a s ar to, ka

a) pievieno ūdens šķīdumu, saturošu ekvivalentu sāls daudzumu, ieteicams no Periodiskās sistēmas ceturtais perioda metāla 3d jona hlorīdu, hialuronāta nātrijs vai citas hialuronāta sāls (sārma vai sārmezņu metālu sāļi, ja vēlams, var būt sudraba sāļi) ūdens šķīdumam, vai izšķīdina asociātu, kurš iegūts no hialuronskābes, pielietojot sāls ūdens suspensiju šķīdinātāju maisījumā, kurš satur Periodiskās sistēmas ceturtais perioda metāla 3d jona ūdens šķīdumu un šķīdinātāju, daļēji sajauc-

tu ar ūdeni, vēlams n-butanols, pēc tam

- izgulsnē asociātu (kompleksu), kas iegūts no deprotonētas hialuronskābes un Periodiskās sistēmas ceturtais perioda metāla 3d jona, pēc zināmas metodes, pielietojot alkanolu vai alkanonu, vai

- atdala nogulsnes no šķīduma un pēc tam nepieciešamības gadījumā,

- nogulsnes žāvē tehnoloģiski maigos apstākļos.

10. Papēmiens pēc 9.p-ta a t š ķ i r a s ar to, ka cinka jonu izmanto kā metāla 3d jonu.

11. Papēmiens pēc 9.p-ta a t š ķ i r a s ar to, ka pielieto kobalta jonu kā metāla 3d jonu.

12. Cinka hialuronāta ūdens šķīduma iegūšanas metode a t š ķ i r a s ar to, ka ūdens šķīdumu, kas satur cinka hlorīdu, pievieno ekvivalentam daudzumam vai lielākam par ekvivalentu daudzumu, kas nepieciešams, lai panāktu izotonisku stāvokli.

13. Kompozīcijas iegūšanas papēmiens, aktīvās komponentes sajaucot ar parastām piedevām un/vai nesējiem,

a t š ķ i r a s ar to, ka par aktīvo komponenti izmanto diprotonēto hialuronskābes asociātu ar Periodiskās sistēmas ceturtais perioda metāla 3d jonu.

14. Paņēmieni pēc 13.p-ta a t š ķ i r a s ar to, ka farmaceitiska preparāta iegūšanai, sajauc vai izšķīdina kā aktīvo komponenti deprotonētā hialuronskābes asociātu ar Periodiskās sistēmas ceturtais perioda metāla 3d jonu, iegūtu pēc 8.p-ta paņēmiena, ar parasti pielietojamiem nesējiem, šķīdinātājiem, un, ja nepieciešams, ar izotonējošu vielu vai citām piedevām un viņu pārveidošanu par farmaceitiskiem preparātiem.

15. Paņēmieni pēc 13.p-ta a t š ķ i r a s ar to, ka, lai iegūtu kosmetisku preparātu (kuram piemīt ārstnieciska iedarbība), aktīvo komponenti deprotonētā hialuronskābes asociātu ar Periodiskās sistēmas ceturtais perioda metāla 3d jonu, iegūtu pēc 8.p-ta paņēmiena, sajauc ar parasti pielietojamiem nesējiem un šķīdinātājiem un, pēc vajadzības, sajaucot vai šķīdinot kopā ar izotoniskām vielām un/vai citām piedevām un viņu pārveidošana par kosmetiskiem preparātiem.

16. Paņēmieni pēc jebkura no p-tiem 14. vai 15. a t š ķ i r a s ar to, ka izmanto cinka asociātu kā asociātu iegūtu no Periodiskās sistēmas ceturtais perioda metāla 3d jona.

17. Paņēmieni pēc jebkura no p-tiem 14. vai 15. a t š ķ i r a s ar to, ka izmanto kobalta asociātu kā asociātu iegūtu no Periodiskās sistēmas ceturtais perioda metāla 3d jona.

АССОЦИАТЫ (КОМПЛЕКСЫ) ДЕПРОТОНИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ
КИСЛОТЫ, СОДЕРЖАЩАЯ ИХ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ
АССОЦИАТОВ (КОМПЛЕКСОВ) ДЕПРОТОНИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ
КИСЛОТЫ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПОЗИЦИИ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ
ВОДНОГО РАСТВОРА ГИАЛУРОНАТА ЦИНКА

ОПИСАНИЕ

Изобретение относится к получению новых ассоциатов (комплексов) депротонированной гиалуроновой кислоты с ионами Zn металлов четвертого периода периодической таблицы и соединений, содержащих эти ассоциаты (комплексы) в качестве активных компонентов.

Изобретение более подробно касается способа получения этих новых ассоциатов (комплексов) и композиций, содержащих эти ассоциаты (комплексы) в качестве активных компонентов.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения водные растворы, содержащие новые ассоциаты депротонированной гиалуроновой кислоты с ионами Zn металлов четвертого периода периодической таблицы, непосредственно получают из водного раствора гиалуроната натрия.

В соответствии с настоящим изобретением новые ассоциаты, главным образом, являются гиалуронатами цинка и кобальта. Композиции, содержащие эти ассоциаты, могут использоваться в качестве фармацевтических (терапевтических) или косметических средств. Область применения композиций, содержащих новые ассоциаты, в соответствии с настоящим изобретением распространяется, например, на: ускорение процесса эпителизации участков тела, заживление бедренных язв, пролежней, главным образом незаживающих ран, ожогов, последствий радиации и теплового воздействия, воспалений слюнной железы, а также они применяются и в других областях.

Гиалуроновая кислота представляет собой макромолекулу. Она была получена более пятидесяти лет назад и впервые описана Мейером (J. Biol. Chem. 107, 629 (1934); J. Biol. Chem. 114, 689 (1936)). Описание структуры было представлено Рейсманом (J. Am. Chem. Soc. 76, 1753 (1954)). Гиалуроновая кислота представляет собой природный гликозаминогликан высокой вязкости, содержащий глюкуроновую кислоту и β_{1-4} глюкозамин с изменяющимся соотношением компонентов; ее молекулярный вес находится в пределах от 50 тыс. до нескольких (от 8 до 13) млн. Обнаружение гиалуроновой кислоты - старая задача, выделение и применение сверхчистой гиалуроновой кислоты рассматривается в описании изобретения к патентам США Nos 4, 141, 973 и 4303676 и в европейском описании изобретения к патентам No 0144019. До последнего времени гиалуроновую кислоту использовали в виде натриевой соли, например, в терапии, главным образом, в офтальмологии, хирургии и косметологии. Соли гиалуроновой кисло-

- 3 -

ты, содержащие ионы щелочных и щелочноземельных металлов, магния, алюминия, аммония или производных аммония, могут быть использованы в качестве носителей, промотирующих абсорбцию лекарств (см. описание изобретения к патенту Бельгии No 904, 547). Соли тяжелых металлов гиалуроновой кислоты (в которых к "тяжелым металлам" относят элементы 5, 6 и 7-го периодов периодической таблицы, а также лантаниды и актиниды) и соли серебра вместе с ними используют в качестве фунгицидных веществ, тогда как соли золота применяют для лечения артрита (см. описание изобретения к патенту Wo 87/05517).

Было доказано путем использования различных способов объяснения структуры, что вторичная структура, т. е. конформация гиалуроновой кислоты изменяется посредством соединения ионов металлов (W. T. Winter and A. Sruther: *J. Mol. Biol.* 517, 761 (1977); J. K. Sheehan and E. D. T. Atkins: *Int. J. Biol. Macromol.* 5, 215 (1983); and N. Figneroa and B. Chakrabarti: *Biopolymer* 17, 2415 (1978)). Значительное изменение молекулярной структуры, как показывает сравнительное рентгеновское исследование гиалуронатов калия и натрия, может быть вызвано даже ионами подобных металлов (A. K. Mitra et al: *J. Macromol., Sci. Phys.* 824, 1 и 21 (1985)).

В литературе нельзя найти никаких ссылок, относящихся к ассоциатам (комплексам) гиалуроновой кислоты, содержащей ионы 3d металлов четвертого периода периодической таблицы; действительно, в соответствии с данными хроматографического анализа при фильтрации геля, гиалуроновая кислота не может связывать ионы цинка, в отличие от гепарина (R. F. Parish and W. R.

Biochem J. 193, 407-410 (1981)).

Несмотря на тот факт, что в соответствии с литературными данными, гиалуроновая кислота (или ее натриевая соль) не может связывать ионы цинка, авторы настоящего изобретения решали задачу исследовать химические процессы взаимодействия между гиалуроновой кислотой и ионами 3d металлов четвертого периода периодической таблицы, включающей в себя, главным образом, ионы цинка и кобальта. Так, в промышленном производстве гиалуроновую кислоту выпускают практически только в виде ее натриевой соли; данная соль является основным веществом, содержащим гиалуронат. Поэтому исследования начали с изучения процесса взаимодействия ионов натрия и гиалуроната. С этой целью активность свободных ионов натрия из водных растворов гиалуроната натрия была определена с помощью стеклянного натрий-селективного электрода. В соответствии с данными исследований было однозначно установлено, что не более, чем 60% ионов натрия, введенных в эквивалентном соотношении вместе с карбоксилатными группами гиалуроната, присутствуют в водных растворах в виде свободных ионов, тогда как оставшиеся 40% образуют связь с гиалуронатом.

В соответствии с измерениями было определено, что путем увеличения концентрации ионов натрия, количество химически связанных ионов натрия может быть увеличено до 50-55% в расчете на все карбоксилатные группы. Таким образом, было выявлено, что несмотря на общие характеристики всех солей, гиалуронат натрия не полностью диссоциирует в водном растворе.

На следующей стадии исследований водный раствор гиалуро-

- 5 -

ната натрия был оттитрован раствором хлорида цинка при использовании натриевого ион-селективного электрода, упомянутого выше при описании определения изменения активности свободных ионов натрия в системе. Характеристическая кривая, описывающая процесс, представлена на рис. 1. Понятно, что химически связанные с гиалуронатом ионы натрия освобождаются под действием ионов цинка. В соответствии с результатами измерений общая концентрация ионов натрия освобождается за счет эквивалентного количества цинка - факт, определенно доказывающий, что ионы цинка образуют с гиалуронатом более прочную связь, чем ионы натрия. Таким образом, более раннее утверждение о том, что гиалуроновая кислота не может связывать ионы цинка (R. F. Farrish and W. R. Fair: *Biochem. J.* 193, 407 (1981)), было экспериментально опровергнуто.

В соответствии с данными проведенных исследований становится ясно, что благодаря взаимодействию эквивалентных количеств гиалуроната натрия и ионов цинка (хлорида цинка) в водном растворе, образуется ассоциат гиалуроната цинка стехиометрического состава. После соответствующей изотонизации полученный раствор может непосредственно использоваться в терапевтических целях, и соединение цинка в твердом состоянии не нужно получать отдельным способом. Осуществление предварительных исследований с применением ионов кобальта и других ионов Zn металлов приводит к аналогичным результатам.

Был получен комплекс в твердом состоянии для изучения свойств соединения, и непосредственное окружение ионов цинка было исследовано методом получения тонких структур при погло-

щении рентгеновских лучей. Было установлено, что цинк окружен четырьмя атомами углерода во внутренней координационной сфере. Длина связи Zn-O равна 199 p м, тогда как два атома углерода находятся на расстоянии 241 p м от атома цинка.

В соответствии с исследованиями гиалуронат цинка значительно отличается от аналогичного комплекса меди, который содержит четыре экваториальные и две осевые связи Cu-O длиной 194 и 234 p м соответственно. Расстояние между атомом меди и двумя углеводородными атомами равно 258 p м. Структура комплекса кобальта подобна структуре комплекса цинка, а не меди.

Таким образом, настоящее изобретение относится к ассоциатам (комплексам) депротонированной гиалуроновой кислоты с ионами Zн металла четвертого периода периодической таблицы.

Изобретение более подробно касается соединений, содержащих в качестве активного компонента или носителя ассоциат (комплекс) гиалуроновой кислоты с ионами Zн металла четвертого периода периодической таблицы не обязательно в составе с другими активными компонентами и/или добавками.

Кроме того, изобретение касается способа приготовления новых ассоциатов (комплексов), что включает в себя:

а) добавление водного раствора, содержащего эквивалентное количество соли, предпочтительно хлорида одного из ионов Zн металла четвертого периода периодической таблицы, в водный раствор гиалуроната натрия или другой соли (соли щелочного или щелочноземельного металла, при желании - соли серебра) гиалуроната; или

б) растворение ассоциата, образованного из гиалуроновой

- 7 -

кислоты вместе с солью четвертичного аммония в водной суспензии, в смеси растворителей, содержащих водные растворы иона Zn металла четвертого периода периодической таблицы, и растворитель, частично смешиваемый с водой, предпочтительно n -бутанол; затем

- осаждение ассоциата (комплекса), полученного из гиалуроновой кислоты с ионом Zn металла четвертого периода периодической таблицы, известным способом с применением алканола или алканона, или

- выделение осадка из раствора и затем, при желании,
- высушивание в мягких условиях.

На основании вышесказанного, данный способ распространяется на получение водных растворов, содержащих в качестве активного компонента ассоциат (комплекс) гиалуроната цинка или подобного ассоциата иона Zn металла четвертого периода периодической таблицы. В каждом случае эти растворы были получены путем прямого взаимодействия иона металла с гиалуронатом. Данный способ получения делает необходимым предварительное выделение активных компонентов, упомянутых выше, в твердом состоянии. В растворе, полученном способом данного изобретения, количество свободного (не связанного с металлом) гиалуроната пренебрежимо мало, даже в присутствии эквивалентного количества цинка. Под действием избытка ионов цинка образование ассоциатов (комплексов) гиалуроната цинка становится заметным.

В процессе получения ассоциатов металлов способом, указанным выше, pH остается равным 5. В случае 0,2 вес/об. % раствора гиалуроната, pH достигает величины 5,4, тогда как в

случае 0,5 вес/об. % раствора, pH равно 5. При необходимости, pH последнего раствора можно довести от 5,5 до 5,6 путем добавления нескольких капель изотонического раствора ацетата натрия.

Растворы двух видов, содержащие гиалуронат цинка в качестве активного компонента, могут быть получены способом, указанным выше.

1. Изотонический раствор гиалуроната цинка получают путем добавления избытка хлорида цинка.

С учетом того, что свободный хлорид цинка может быть использован в дерматологии, осмотическое давление раствора гиалуроната цинка было доведено до изотонического давления с помощью хлорида цинка. Раствор, полученный таким образом, не содержит свободный (не связанный с цинком) гиалуронат вообще, но в системе вместе с гиалуронатом цинка присутствует избыток хлорида цинка.

2. Изотонический раствор гиалуроната цинка получают путем добавления моносахарида или сахарного спирта.

Для терапевтических целей, когда присутствие ионов цинка, не связанных с гиалуронатом, не оговаривается, изотонический раствор, содержащий ионы цинка в количестве, эквивалентном гиалуронату, получают с применением многоатомного спирта (сахарного спирта, преимущественно сорбитола) или моно- или дисахарида (преимущественно глюкозы). Содержание свободного иона цинка и свободного гиалуроната в данной системе не достигает 5% от общего содержания цинка или гиалуроната, соответственно.

В процессе использования ассоциатов в соответствии с

- 9 -

изобретением со временем могут понадобиться соединения, содержащие свободные ионы. То есть ассоциаты, полученные способом, указанным выше, обычно содержат хлорид натрия или другую соль, образованную из катиона исходного гиалуроната и аниона соли Zd металла.

Два различных варианта способа могут быть использованы для получения ассоциата гиалуроновой кислоты, не содержащего соль, образованного с помощью иона Zd металла. Это осуществляется следующим образом.

а) Раствор соли четвертичного аммония порционно добавляют в известный раствор гиалуроната, предпочтительно гиалуроната натрия. После очистки новый осажденный ассоциат соли четвертичного аммония растворяют при интенсивном перемешивании в смеси двух растворителей, состоящих из водного раствора иона Zd металла четвертого периода периодической таблицы и растворителя, частично смешивающегося с водой, предпочтительно Н-бутанола. Две фазы можно разделить, затем ассоциат гиалуроната осаждают путем добавления алканола или алканона в водную фазу. Осадок отделяют и промывают; или

в) после добавления от 2,0 до 3,0 объемов C_{1-3} алканола или C_{3-4} алканона при перемешивании к раствору гиалуроната цинка, соответствующему неаэтонизированному раствору, содержащему хлорид цинка в количестве, эквивалентном гиалуронату, осажденный гиалуронат цинка отфильтровывают и промывают с помощью алканола или алканона, соответственно использованному для осаждения. При необходимости гиалуронат цинка растворяют в свободной воде и повторяют процесс осаждения.

Когда необходимо получить твердый гиалуронат цинка, содержащий свободные ионы, осадок высушивают под давлением в мягких условиях. В случае, если требуется раствор гиалуроната цинка, содержащий свободные ионы, предпочтительно растворить гиалуронат цинка, полученный из растворителя. В соответствии с любым из обоих вариантов процесса твердое или растворенное вещество, содержащее свободные ионы, получают с произвольной чистотой, зависящей от качества исходного гиалуроната цинка.

Результаты клинико-фармакологических исследований соединения (Пример 13), содержащего в качестве активного компонента гиалуронат цинка в соответствии с изобретением, применяются на примере лечения бедренной явы при использовании соединения для эпителизации поверхностей тела лишенных эпителия. Соединение, содержащее гиалуронат натрия, было использовано в качестве контрольного образца.

Настоящее исследование было проведено на 12 или 14 образцах соответственно с помощью 8-12 пациентов, страдающих бедренной явой. Распределение пациентов обеих групп в соответствии с полом и возрастом, а также природой болезни было следующим.

Активный компонент	Число пациентов	Женщины	Мужчины	Средний возраст	Число вылеченных	Характер явы*		
						A	V	M
Гиалуронат цинка	12	10	2	63,9	14	2	9	1
Гиалуронат натрия	8	6	2	65,7	12	-	7	1

* A - артериальная; V - венозная; M - смешанная.

- 11 -

Лечение было предусмотрено таким образом, что предварительно проводилась терапевтическая обработка в соответствии с клиническим состоянием язвы. Лечение с помощью гиалуроната цинка или натрия, соответственно, было начато на обработанных язвах или язвах со значительными сокращенными рубцами. Лечение проводилось ежедневно таким образом, что один раз в день на поверхность, пораженную язвой, наносился тонкий слой смачивающего рану лекарства.

Соединение использовалось в течение четырех недель. В начале лечения и затем один раз в неделю заполнялся листок записи результатов лечения и делались фотоснимки участков кожи пациента, пораженных язвой. Проводился бактериологический анализ образца.

Характеристики и степень поражения эпителия были отмечены с помощью нижеследующих обозначений и записей.

Характеристики	Степень поражения
Участок (а)	
0	0
Менее 10 см	1
Между 10 см и 25 см	2
Более 25 см	3
Инфицированность (в)	
Клинически чистый	0
Покрытый на 50%	1
Покрытый на 100%	2
Некроз (с)	
(только в случае артериальной язвы)	
отрицательный	0
ниже 10%	1
между 10% и 15%	2
100%	3
Отсутствие некроза	4

Оценка

Для оценки были определены значения отдельных характеристик и общая степень поражения была рассчитана с помощью следующей формулы:

$$S = \sqrt{a b c}$$

Результаты клинико-фармакологических исследований иллюстрируются на рис. 2. Результаты лечения с помощью гиалуроната цинка показаны на кривой, отмеченной крестиками, а с помощью гиалуроната натрия - на кривой, отмеченной квадратиками, как функции от числа недель, в течение которых проводилось лечение. Величина степени поражения показана на ординате, представляющей собой общий показатель поражения, рассчитываемый по указанной выше формуле.

Для более правильного сравнения гиалуроната натрия и гиалуроната цинка на рис. 3 приводятся относительные значения степени поражения при 100% соотношении с исходными значениями степени поражения.

Изменение относительных значений было статистически оценено как функция от числа (от 1 до 4) недель. При лечении с помощью гиалуроната цинка и натрия было исследовано число яв, уменьшившихся до 90%, 80%, 70% и 60% от относительного значения степени поражения после 1, 2, 3 и 4 недель, соответственно. Результаты суммированы в таблице 1.

В соответствии с данными таблицы 1 может быть установлено, что лечение с помощью гиалуроната цинка каждую неделю было более эффективно по сравнению с результатами, полученными с помощью гиалуроната натрия, используемого в качестве контрольного вещества.

Таблица 1.

Активный компонент соединения	Распространение относительного значения степени поражения							
	1-ая неделя		2-ая неделя		3-я неделя		4-ая неделя	
	90%		80%		70%		60%	
	ниже	выше	ниже	выше	ниже	выше	ниже	выше
Гиалуронат цинка	12	2	11	3	11	3	11	3
Гиалуронат натрия	4	8	7	5	6	6	3	9

Статистический анализ полученных данных показал, что преимущество соединения гиалуроната цинка было значительным (р. 99%) по сравнению с гиалуронатом натрия.

При дальнейших статистических разработках было исследовано более подробное распределение относительных значений степени поражения как функции времени лечения. Полученные результаты суммированы в таблице 2.

Данные таблицы 2 тоже подтверждают преимущество использования гиалуроната цинка. Более подробные статистические исследования указывают на значительное уменьшение степени поражения, зависящее от времени лечения.

Резюме: при оценке клинико-фармакологических исследований высокая эффективность использования гиалуроната цинка может быть доказана даже на примере небольшого числа яв; это преимущество может быть особенно выражено на начальной стадии лечения.

Изобретение более подробно иллюстрируется нижеследующими неограниченными примерами.

Таблица 2.

Активный компонент соединения	Число и значение степени поражения яввой			
	выше 90%	между 90 и 70%	между 70 и 50%	ниже 50%
<u>1-я неделя</u>				
Гиалуронат цинка	2	7	5	0
Гиалуронат натрия	8	3	0	1
<u>2-я неделя</u>				
Гиалуронат цинка	0	6	7	1
Гиалуронат натрия	4	3	5	0
<u>3-я неделя</u>				
Гиалуронат цинка	0	1	8	2
Гиалуронат натрия	2	5	5	1
<u>4-я неделя</u>				
Гиалуронат цинка	2	1	7	3
Гиалуронат натрия	1	5	3	3

Содержание протеина в гиалуронате /НА/ было определено методом О. М. Loury (J. Biol. Chem. 193 (1951)); вязкость гиалуроната была измерена вискозиметром Оствальда в физиологическом соляном растворе при 25 С. Значение характеристической вязкости, экстраполированное до "0" концентрации, т. е. $\frac{-c \rightarrow 0\%}{c \text{ } 25^{\circ}\text{C}}$ приведено ниже. Содержание НА было определено методом Виттера (Anal. Biochem. 4, 330 (1962)).

Пример 1.

Приготовление раствора гиалуроната цинка.

40,18 мг гиалуроната натрия растворяют в 20,0 мл дважды дистиллированной воды. Таким образом, исходная концентрация гиалуроновой кислоты составляет 2,009 мг/мл, эквивалентная концентрации раствора - $4,241 \times 10^{-3}$ моль/литр (Na^+ или димер гиа-

- 15 -

лурановой кислоты). В ходе измерений раствор хлорида цинка концентрацией 0,05154 моль/литр добавляют в реакционную смесь через микробюретку. Сначала раствор добавляют маленькими порциями (0,05 мл), а затем большими (от 0,1 до 0,2 мл). Изменение потенциала раствора измеряют с помощью точного потенциометра с цифровой индикацией, натриевого ион-селективного стеклянного электрода и серебряного электрода. Титрование продолжают до тех пор, пока измеряемый потенциал не будет изменяться при добавлении следующей порции раствора для титрования (измерительная система была откалибрована в условиях, аналогичных практическим методам измерений).

Избирательное действие ион-селективного электрода наблюдалось также в присутствии ионов Zn^{2+} с целью контроля за изменением потенциала в практических измерениях, вызванных наличием свободных ионов Na^+ , но не Zn^{2+} , вводимых в раствор. Раствор хлорида натрия концентрацией $2,00 \times 10^{-3}$ М был оттитрован с помощью раствора хлорида цинка в условиях, аналогичных выше описанным. При возрастании концентрации Zn^{2+} от 0 до 4×10^{-3} моль/метр рост потенциала составил 2 мВ, тогда как практические измерения в аналогичных условиях показали изменение потенциала на 20 мВ. Таким образом, оценка не вызывает затруднений. В ходе измерений увеличение активности ионов натрия, рассчитываемое на основе данных измерений, обнаруживает количественное образование ассоциата цинка.

Приготовление раствора хлорида цинка.

Так как раствор, содержащий хлорид цинка точной концентрации, не может быть получен непосредственным взвешиванием,

сначала получают раствор с приблизительно желаемой концентрацией. Для приготовления данного раствора не нужно использовать кислоту, поэтому может случиться так, что ввешиваемый хлорид цинка будет растворен не полностью. После седиментации нерастворимого осадка (около 30 минут) мерную колбу наполняют до отметки и раствор отфильтровывают через фильтровальную бумагу.

Точную концентрацию фильтрата определяют путем комплексометрического титрования с использованием буфера 10 и черного Т индикатора эриохрома. Раствор хлорида цинка точной концентрации 0,100 моль/л получают путем точного разбавления этого раствора.

Характеристика гиалуроната натрия, используемого для получения раствора:

Молекулярный вес	: 1850000
Содержание протеина	: 0,07 вес. %
УФ-абсорбция $A_{257}^{1\%}$	: 0,133
$A_{280}^{1\%}$	: 0,075
Вязкость $[\eta]_{25^\circ C}^{c \rightarrow 0\%}$	: 13,7 дл/г
Содержание НА*	: 98,12 вес. %

* НА - гиалуроновая кислота (указанное выше сокращение).

Пример 2.

Получение раствора для дерматологических и косметологических целей.

12,5 мл раствора хлорида цинка концентрацией 0,100

- 17 -

моль/л, полученного вместе со свободной водой, добавляют к 0,50 г взвешенного гиалуроната в 100-мл мерную колбу (хлорид цинка другой концентрации может быть использован, но его количество должно оставаться прежним). Гиалуронат натрия выдерживают для набухания (12 часов) в растворе, наполненном до отметки свободной водой, с целью получения раствора гиалуроната цинка 0,5 вес/об. %.

Характеристики гиалуроната натрия, используемого для получения вышеуказанного раствора.

Вязкость $[\eta]_{25^{\circ}\text{C}}^{c \rightarrow 0\%}$	: 16,5 дл/г
Содержание протеина	: 0,8 вес. %

Пример 3.

Получение раствора гиалуроната цинка для использования в качестве инъекционного раствора.

Процесс, описанный в данном примере, должен быть проведен в стерильных условиях.

0,5 мл раствора хлорида цинка концентрацией 0,100 моль/л получают вместе с дважды дистиллированной водой (вода для инъекций, пирогенных препаратов, стерильная) добавляют к 0,20 г гиалуроната натрия (в виде чистого порошка), взвешенного в 100-мл мерной колбе. Затем объем доводится дважды дистиллированной водой до 50 мл. Всю ночь гиалуронат натрия выдерживают для набухания, затем растворяют при встряхивании, и доводят раствор до отметки дважды дистиллированной водой. Полученный раствор отфильтровывают через мембранный фильтр (0,45 μ размер пор) для получения 0,2 вес/об. % раствора гиалуроната цинка.

луроната цинка.

Характеристики гиалуроната натрия, используемого для получения вышеуказанного раствора.

Качество: чистый, свободный от пирогенных веществ стерильный порошок. Молекулярный вес: 1850000. Содержание протеина: 0,07 вес. %.

УФ-абсорбция $A_{257}^{1\%}$: 0,133.

$A_{258}^{1\%}$: 0,075.

Содержание НА : 98,12 вес. %.

Вязкость $[\eta]_{25^{\circ}\text{C}}^{c \rightarrow 0\%}$: 13,7 дл/г.

Пример 4.

Получение раствора гиалуроната цинка со свободными ионами.

600 мл этанола для аналитических целей добавляют при перемешивании к 200 мл 0,50 вес/об. % раствора гиалуроната цинка, полученного в соответствии с примером 2. Осажденный гиалуронат цинка отфильтровывают на стеклянном фильтре. Дважды промывают 50 мл этанола того же качества и затем высушивают при пониженном давлении. Таким образом получают 0,88 г гиалуроната цинка, который используют для приготовления 0,50 вес/об. % раствора гиалуроната цинка способом, указанным в примере 2. Полученный раствор гиалуроната цинка не содержит хлорид натрия, образующийся в результате реакции между гиалуронатом натрия и хлоридом цинка; таким образом, он содержит практически свободные ионы.

Пример 5.

Получение гиалуроната цинка со свободными ионами или его раствора для терапевтических целей.

Процесс, описанный в этом примере осуществляют в стерильных условиях.

1500 мл этанола (высокой чистоты) порционно добавляют к 500 мл раствора гиалуроната цинка, полученного в соответствии с примером 3 при перемешивании. После добавления смесь встряхивают в течение 30 минут, осажженный гиалуронат цинка отфильтровывают на стеклянном фильтре, трижды промывают, используя до 100 мл этанола (высокой чистоты) и высушивают при пониженном давлении в стерильных и мягких условиях.

Пример 6.

Получение гиалуроната цинка со свободными ионами.

200 мл 10 вес. % раствора гиамина R₁₆₂₂ (бензилдиметил/-2-/2-р-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси/этоксид/хлорид аммония) добавляют при перемешивании в раствор, содержащий 1 г гиалуроната натрия в 400 мл дважды дистиллированной воды. Образовавшийся осадок, т. е. ассоциат четвертичного аммония гиалуроновой кислоты выделяют центрифугированием, дважды промывают, используя до 100 мл дистиллированной воды и снова центрифугируют. Промытый осадок растворяют в смеси растворителей, состоящей из 400 мл 2 вес/об. % хлорида цинка в водном растворе (рН от 5,0 до 5,4) и 400 мл н-бутанола. После выдерживания до образования двух фаз, водный слой, содержащий растворенный гиалуронат цинка отфильтровывают через мембранный фильтр (0,45 μ размер поры), затем гиалуронат цинка осаждают путем добав-

ления трех об. част. этанола, отфильтровывают на стеклянном фильтре, промывают этанолом и высушивают в атмосфере азота в мягких условиях до получения 0,82 г гиалуроната цинка.

При необходимости, 0,50 вес/об. % раствор получают из полученного гиалуроната цинка, который в дальнейшем очищают способом, указанным в примере 4.

Характеристики гиалуроната натрия, используемого в качестве исходного вещества:

Вязкость $[\eta]_{25^{\circ}\text{C}}^{c \rightarrow 0\%}$

: 16,5 дл/г

Содержание протеина

: 0,18 вес/об. %.

Гиалуронат цинка может быть получен вышеуказанным способом из ассоциатов, образованных из других солей четвертичного аммония. Четвертичные соли, необходимые для этой цели:

а) хлорид карботетрадецилклоксиметил-триметиламмоний (см. описание изобретения к патенту Венгрии N 188, 537);

в) хлорид гексадецилпиридина;

с) хлорид цетилпиридина;

д) хлорид триметиламмония и подобные соединения.

Пример 7.

Получение гиалуроната кобальта соответствует способу, указанному в примере 6, за исключением того, что ассоциат гиалуроновой кислоты четвертичного аммония растворяют в смеси растворителей, состоящей из 2 вес/об. % хлорида кобальта (II), $\text{6H}_2\text{O}$ водного раствора и н-бутанола.

Пример 8.

Получение водного раствора, содержащего 0,50 вес/об. % гиалуроната цинка и изотонического раствора с помощью хлорида цинка.

Около 50 мл раствора хлорида цинка концентрацией 0,110 моль/л добавляют к 0,50 г гиалуроната натрия в 100 мл мерную колбу и оставляют на всю ночь для набухания. Затем, гиалуронат натрия растворяют при встряхивании и колбу заполняют до отметки раствором хлорида цинка концентрацией 0,110 моль/л.

Осмотическое давление полученного раствора составляет 0,1491 моль/л, величина pH равна 5,0. При необходимости, величину pH доводят до 5,5-5,6 путем добавления 2,00 мл раствора ацетата натрия концентрацией 0,150 моль/л. После достижения данного значения pH осмотическое давление раствора становится равным 0,1489.

Раствор гиалуроната цинка получают из особенно чистого гиалуроната натрия, описанного в примере 3, вместе с дважды дистиллированной водой в стерильных условиях. Затем раствор отфильтровывают через мембранный фильтр (0,45 μ размер поры).

Полученный раствор может быть также использован в качестве вещества для инъекций.

Пример 9.

Получение водного раствора, содержащего 0,2 вес/об. % гиалуроната цинка, и получение изотонического раствора с применением хлорида цинка.

Для получения конечного объема 100 мл взвешивают 0,20 г гиалуроната натрия и растворяют в растворе хлорида цинка кон-

центрацией 0,120 моль/л.

Растворение и получение раствора хлорида цинка концентрацией 0,120 моль/л проводят способом, приведенным в примере 1 (путем изменения количества хлорида цинка).

Осмотическое давление раствора равно 0,154 моль/л, что эквивалентно концентрации хлорида натрия; рН равно от 5,3 до 5,4.

Содержание НА	: 1,96 мг/мл
Вязкость	: 15,9 дл/г
Содержание протеина	: 0,015 мг/мл
Чистота раствора *	: $A_{\frac{1cm}{660}} = 0,015$

* На основании измерения спектральной поглощательной способности при 160 нм с применением 1 см кюветы.

Раствор получают с помощью гиалуроната натрия, описанного в примере 2, и, прежде всего, используют для приготовления веществ, применяемых в дерматологии и косметологии.

Пример 10.

Получение водного раствора, содержащего 0,50 вес/об. % гиалуроната, и получение изотонического раствора с применением глюкозы.

Раствор содержит гиалуронат натрия и расчетное эквивалентное количество хлорида цинка.

12,50 мл раствора хлорида натрия, взвешенного в 100 мл мерной колбе (хлорид цинка другой концентрации может быть так-

- 23 -

же использован, но количество хлорида цинка должно оставаться прежним). Гиалуронат натрия выдерживают в течение 12 часов для набухания в растворе хлорида цинка, доведенного до 50 мл свободной водой, затем растворяют при встряхивании. Затем добавляют 24,50 мл раствора глюкозы концентрацией 1,00 моль/л и доводят до отметки свободной водой.

Осмотическое давление раствора 0,1495 моль/л эквивалентно концентрации хлорида натрия; значение pH равно 5,4. Общая концентрация цинка равна $1,25 \times 10^{-2}$ моль/л.

Раствор получают с помощью гиалуроната натрия, описанного в примере 2 и, прежде всего, используют для приготовления веществ, применяемых в дерматологии и косметологии.

Пример 11.

Получение водного раствора, содержащего 0,2 вес/об. % гиалуроната цинка, и получение изотонического раствора с применением глюкозы.

Раствор содержит гиалуронат натрия и расчетное эквивалентное количество хлорида цинка.

5,0 мл раствора хлорида цинка концентрацией 0,100 моль/л добавляют к 0,20 г гиалуроната натрия, ввешенного в 100 мл мерной колбе, затем доводят объем до 50 мл с помощью дистиллированной воды. После набухания в течение ночи гиалуронат натрия растворяют при встряхивании, добавляют 27,0 мл раствора глюкозы концентрацией 1,00 моль/л и колбу наполняют до отметки свободной водой.

Осмотическое давление раствора 0,151 моль/л эквивалентно

концентрации хлорида натрия; значение pH равно от 5,6 до 5,7. Общая концентрация цинка равна 5×10^{-3} моль/л.

Пример 12.

Получение водного раствора, содержащего 0,5 вес/об. % гиалуроната цинка, и получение изотонического раствора с применением сорбитола.

Раствор гиалуроната цинка получают в стерильных условиях из гиалуроната натрия высокой чистоты, описанного в примере 3, и дистиллированной воды. Раствор содержит эквивалентное количество хлорида цинка, рассчитанное на гиалуронат натрия.

Процесс получения проводят способом, указанным в примере 10, за исключением того, что вместо раствора глюкозы 23,50 мл раствора сорбитола концентрацией 1,00 моль/л (182,19 г D-сорбитола в 1 л) добавляют в раствор гиалуроната цинка.

Полученный раствор отфильтровывают через мембранный фильтр (0,45 μ размер поры). Этот раствор может быть использован для любых целей, кроме инъекций.

Осмотическое давление раствора 0,1520 моль/л эквивалентно концентрации хлорида натрия; значение pH равно 5,5; общая концентрация цинка равна $1,25 \times 10^{-2}$ моль/л.

Пример 13.

Получение водного раствора, содержащего 0,2 вес/об. % гиалуроната цинка, и получение изотонического раствора с применением сорбитола.

Раствор содержит эквивалентное количество хлорида цинка,

- 25 -

рассчитанное на гиалуронат натрия.

Раствор гиалуроната цинка получают в стерильных условиях из гиалуроната натрия высокой чистоты, как указано в примере 3, вместе с дважды дистиллированной водой.

Процесс получения проводят способом, описанным в примере 12, за исключением того; что 0,2 г гиалуроната натрия растворяют в 5 мл раствора хлорида цинка концентрацией 0,100 моль/л, затем добавляют 26,50 мл раствора сорбитола концентрацией 1 моль/л и доводят раствор до 100 мл. Полученный раствор отфильтровывают через мембранный фильтр (0,45 μ размер поры). Этот раствор может быть использован для любых целей, кроме инъекций.

Осмотическое давление раствора 0,1501 моль/л эквивалентно концентрации хлорида натрия; значение pH равно 5,6; общая концентрация цинка равна 5×10^{-3} моль/л.

Содержание гиалуроната	: 2,03 мг/мл
Вязкость	: 16,1 дл/г
Содержание протеина	: 0,016 мг/мл
Чистота раствора *	: $A_{\frac{1\text{ см}}{660}} = 0,010$

* На основании измерения спектральной поглощательной способности при 160 нм с применением 1 см кюветы.

Примеры 14-26.

В следующих примерах компоненты различных веществ (для фармакологии и косметологии) приведены в соответствии с рецептурой, выбранной нами. Получение изотонических растворов гиалуроната цинка описано в приведенных выше примерах. Здесь:

термин "дистиллированная вода для инъекций" соответствует дважды дистиллированной воде, полученной в стерильных условиях.

I. Инъекционные растворы.

Вещества, приведенные в примерах 14-17, используют для внутривенных инъекций, а в примере 18 - для интратекальных инъекций. Активный компонент, описание которого приведено в примере 3, используют в данных примерах.

Пример 14.

Активный компонент гиалуроната цинка	2,0 мг
Сорбитол	48,3 мг
Конечный объем водного раствора, полученный с помощью дистиллированной воды, для инъекций	1,0 мл.

Пример 15.

Активный компонент гиалуроната цинка	5,0 мг
Сорбитол	42,8 мг
Конечный объем водного раствора, полученный с помощью дистиллированной воды, для инъекций	1,0 мл.

Пример 16.

Активный компонент гиалуроната цинка	2,0 мг
Пропил-пара-гидроксibenзоат	0,05 мг
Метил-пара-гидроксibenзоат	0,5 мг

- 27 -

Глюкоза	48,6 мг
Конечный объем водного раствора, полученный с помощью дистиллированной воды, для инъекций	1,0 мл.

Пример 17.

Активный компонент гиалуроната цинка	5,0 мг
Пропил-пара-гидроксibenzoат	0,05 мг
Метил-пара-гидроксibenzoат	0,5 мг
Глюкоза	44,1 мг
Конечный объем водного раствора, полученный с помощью дистиллированной воды, для инъекций	1,0 мл.

Пример 18.

Активный компонент гиалуроната цинка	10,0 мг
Сорбат калия	1,0 мг
Сорбитол	41,0 мг
Конечный объем водного раствора, полученный с помощью дистиллированной воды, для инъекций	1,0 мл.

Вещества, приведенные в примерах 20-28, используются, в основном, в дерматологии и косметологии. Активный компонент, приведенный в примере 2, используют в данных примерах.

II. Растворы для местного применения.

Пример 19.

Активный компонент гиалуроната цинка	5,0 мг
Сорбат калия	1,0 мг
Ацетат натрия	24,6 мг
Конечный объем водного раствора, полученный с помощью дистиллированной воды	1,0 мл.

Пример 20.

Активный компонент гиалуроната цинка	2,0 мг
Сорбат калия	1,0 мг
Сорбитол	48,3 мг
Конечный объем водного раствора, полученный с помощью дистиллированной воды	1,0 мл.

III. Гели для местного применения.

Пример 21.

Активный компонент гиалуроната цинка	20,0 мг
Полимеризат акриловой кислоты	200 мг
Гидроксид натрия 30% концентрации	50 мг
Сорбат калия	10 мг
Дистиллированная вода	до 10,0 мг.

- 29 -

Пример 22.

Активный компонент гиалуроната цинка	20,0 мг
Полимеризат акриловой кислоты	50 мг
Гидроксид натрия 30% концентрации	40 мг
Пропиленгликоль	1500 мг
Сорбат калия	10 мг
Дистиллированная вода	до 10,0 мг.

IV. Пасты и мази для местного применения.Пример 23.

Активный компонент гиалуроната цинка	50 мг
Сорбат калия	10 мг
Мягкий белый воск	125 мг
Сорбитанолеат	150 мг
Цетиловый стеариловый спирт	840 мг
Глицеринмоноостеарат	1100 мг
Пропиленгликоль	4750 мг
Дистиллированная вода	до 10 г.

Пример 24.

Активный компонент гиалуроната кобальта	50 мг
Сорбат калия	10 мг
Мягкий белый воск	125 мг
Сорбитанолеат	150 мг
Цетиловый стеариловый спирт	840 мг
Глицеринмоноостеарат	1100 мг
Пропиленгликоль	4750 мг

Дистиллированная вода	до 10 г.
-----------------------	----------

Пример 25.

Активный компонент гиалуроната цинка	50 мг
2-феноксизтанол	100 мг
Лаурилсульфат натрия	100 мг
Цетилпальмиат	400 мг
Стеарин	400 мг
Стеариновый спирт	450 мг
Цетиловый спирт	450 мг
Белый вазелин	500 мг
Пропиленгликоль	550 мг
Глицерин	600 мг
Дистиллированная вода	до 10 г.

Пример 26.

Активный компонент гиалуроната кобальта	50 мг
2-феноксизтанол	100 мг
Лаурилсульфат натрия	100 мг
Цетилпальмиат	400 мг
Стеарин	400 мг
Стеариновый спирт	450 мг
Цетиловый спирт	450 мг
Белый вазелин	500 мг
Пропиленгликоль	550 мг
Глицерин	600 мг
Дистиллированная вода	до 10 г.

Пример 27.

Активный компонент гиалуроната цинка	50 мг
Микрокристаллический парафин	250 мг
Пропиленгликоль	500 мг
Сорбитол	400 мг
Животный воск (ацетилованный)	500 мг
Белый вазелин	до 10 г.

**V. Вещества для дезинфекции и рубцевания
гнойных ран и ожогов.**

Пример 28.

Активный компонент гиалуроната цинка	10 мг
Сорбат калия	1,0 мг
Гидрофильный коллоидный диоксид кремния	50 мг
Сорбитол	до 1 г.

Формула изобретения

1. Ассоциаты (комплексы) депротонированной гиалуроновой кислоты с ионами 3d металла четвертого периода Периодической таблицы.

2. Ассоциат по п. 1, который включает в себя ион цинка как ион 3d металла.

3. Ассоциат по п. 1, который включает в себя ион кобальта как ион 3d металла.

4. Композиция, содержащая активный компонент и обычные носители и/или добавки, отличающаяся тем, что в качестве активного компонента она содержит ассоциаты (комплексы) депротонированной гиалуроновой кислоты с ионами 3d металла четвертого периода Периодической таблицы.

5. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что она представляет собой фармацевтический препарат, который включает в себя в качестве активного компонента эффективное количество ассоциата (комплекса) депротонированной гиалуроновой кислоты с ионами 3d металла четвертого периода Периодической таблицы в смеси с носителями, и/или добавки, обычно используемые в фармацевтической промышленности, по желанию, с другими терапевтически активными агентами.

6. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что она представляет собой косметический препарат (имеющий лечебное действие), который включает в себя в качестве активного компонента эффективное количество ассоциата (комплекса) депротонированной гиалуроновой кислоты с ионами 3d металла четвертого периода Периодической таблицы и, при желании, другие добавки.

8. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что она представляет собой косметический препарат, который включает в себя депротонированную гиалуроновую кислоту и ион цинка в качестве активного компонента или носителя.

9. Способ получения ассоциатов (комплексов) депротонированной гиалуроновой кислоты с ионами Zn металла четвертого периода Периодической таблицы, отличающийся тем, что

а) добавляют водный раствор, содержащий эквивалентное количество соли, предпочтительно хлорида одного из ионов Zn металла четвертого периода Периодической таблицы, к водному раствору гиалуроната натрия или другой соли (соли щелочного или щелочноземельного металла, при желании - соли серебра) гиалуроната, или растворяют ассоциат, полученный из гиалуроновой кислоты с применением соли четвертичного аммония в водной суспензии в смеси растворителей, содержащей водный раствор иона Zn металла четвертого периода Периодической таблицы и растворитель, частично смешиваемый с водой, желателен n -бутанол, затем

- осаждают ассоциат (комплекс), полученный из депротонированной гиалуроновой кислоты и иона Zn металла четвертого периода Периодической таблицы с применением алканол или алкана известным способом, или

- отделяют осадок от раствора и затем, при желании,

- высушивают осадок в мягких условиях.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что используют ион цинка в качестве иона Zn металла.

11. Способ по п. 9, отличающийся тем, что используют ион

кобальта в качестве иона Zd металла.

12. Способ получения водного раствора гиалуроната цинка, отличающийся тем, что добавляют водный раствор, содержащий хлорид цинка, к эквивалентному количеству или количеству, превышающему эквивалентное количество, необходимое для достижения изотонического состояния.

13. Способ получения композиции путем смешивания активного компонента с обычными добавками и/или носителями, отличающийся тем, что в качестве активного компонента используют ассоциат депротонированной гиалуроновой кислоты с ионами Zd металла четвертого периода Периодической таблицы.

14. Способ по п. 13 отличающийся тем, что для получения фармацевтического препарата смешивают или растворяют в качестве активного компонента ассоциат депротонированной гиалуроновой кислоты с ионами Zd металла четвертого периода Периодической таблицы, полученного способом по п. 3, с обычно используемыми носителями, растворителями и, при желании, с изотонизирующим веществом или другими добавками и их преобразование в фармацевтический препарат.

15. Способ по п. 13, отличающийся тем, что для получения косметического препарата (имеющего лечебное действие) смешивают в качестве активного компонента ассоциат депротонированной гиалуроновой кислоты с ионами Zd металла четвертого периода Периодической таблицы, полученного способом по п. 8, с обычно используемыми носителями и растворителями и, при желании, смешивание или растворение вместе с тонизирующим веществом и/или другими добавками и их преобразование в косметический препарат.

- 35 -

16. Способ по любому из пп. 14 или 15, отличающийся тем, что используют ассоциат цинка как ассоциат, образованный из ионов Zn^{2+} металла четвертого периода Периодической таблицы.

17. Способ по любому из пп. 14 или 15, отличающийся тем, что используют ассоциат кобальта как ассоциат, образованный из ионов Co^{2+} металла четвертого периода Периодической таблицы.

РЕФЕРАТ

Изобретение относится к получению новых ассоциатов (комплексов) депротонированной гиалуроновой кислоты с ионами Zn металла четвертого периода Периодической таблицы и веществ, содержащих эти ассоциаты (комплексы), в качестве активных компонентов или носителей.

Изобретение более подробно касается способа получения вышеуказанных новых ассоциатов (комплексов) и веществ (фармацевтических и косметических препаратов), содержащих эти ассоциаты (комплексы) в качестве активных компонентов. В этих веществах гиалуронат цинка предпочтительно используется в качестве активного компонента.