HU 0002168 04 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

216 804 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 94 01837
(22) A bejelentés napja: 1992. 12. 18.
(30) Elsőbbségi adatok:
00229 A/91 1991. 12. 18. IT
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 92/02957
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 93/11803

(51) Int. Cl.[6]

A 61 L 15/28
A 61 L 15/64
D 04 H 1/42

(40) A közzététel napja: 1995. 07. 28.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1999. 08. 30.

(72) Feltalálók:
Callegaro, Lanfranco, Ponte di Brenta (IT)
Dorigatti, Franco, Lavis (IT)
Romeo, Aurelio, Róma (IT)

(73) Szabadalmas:
Ministero Dell'Universita e della Ricerca Scientifica e Tecnologica, Róma (IT)

(74) Képviselő:
S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) Eljárás hialuronsav-származékokból álló nemszövött textília és gyógyászati készítmény előállítására

KIVONAT

A találmány tárgyát hialuronsavból és annak származékából, különösen egy hialuronsav-észterből önmagában vagy ezen észterek elegyéből és adott esetben másik polimerből képzett szálakból készített nemszövött textília és gyógyászati készítmény előállítására szolgáló eljárás képezi.

A találmány szerint legalább egy hialuronsav-észterből vagy hialuronsavból és teljes vagy részleges észteréből, adott esetben másik természetes, szintetikus vagy félszintetikus polimerrel kombinálva, képzett szálakból nemszövött szövedéket készítenek, és ezt
a) a szálképzővel azonos vagy más polimer oldatával bepermetezve koagulálással rögzítik; vagy
b) mechanikus kezeléssel rögzítik;
és adott esetben gyógyászatilag hatásos vagy inaktív anyag oldatával impregnálják és szárítják.

Az így előállított nemszövött textíliák a bőr és különösen sebek felületének borítására alkalmazhatók.

HU 216 804 B

A találmány tárgyát legalább egy hialuronsav-észterből vagy hialuronsavból és hialuronsav-észterből, adott esetben egy polimerrel kombinálva, képzett szálakból készített nemszövött textília és gyógyászati készítmény előállítására szolgáló eljárások képezik.

A hialuronsav váltakozó D-glükuronsav és N-acetil-D-glükóz-amin-csoportokból álló természetes heteropoliszacharid. Attól függően, hogy milyen forrásból és milyen eljárással nyerik ki, és hogyan határozzák meg molekulatömegét, 50 000 és 13 000 000 közötti molekulatömegű lineáris polimer. A természetben megtalálható pericelluláris gélekben, a gerinces szervezetek kötőszövetének alapanyagában, amelynek egyik fő komponense, az ízületek szinoviális folyadékában, a csarnokvízben, a humán köldökzsinórszövetekben és a kakastaréjban.

Ismeretesek meghatározott molekulatömegű olyan speciális hialuronsav-frakciók, amelyek nem mutatnak gyulladáskeltő hatást, és amelyek ezért felhasználhatók sebek gyógyulásának megkönnyítésére, az endobulbáris folyadék helyettesítésére vagy intraartikuláris injekciók formájában ízületi betegségek terápiájában, miként azt a 0 138 572 számú európai szabadalmi leírásban ismertetik.

Úgyszintén ismeretesek hialuronsav-észterek, amelyekben a sav összes vagy néhány karboxicsoportja észteresítve van, és ismeretes ezek felhasználása a gyógyászat és kozmetika területein, valamint a biológiailag lebontható műanyagok gyártásánál, miként azt a 4,851,521 és 4,965,353 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban ismertetik.

A hialuronsavról tudjuk, hogy alapvető szerepe van a szövetek regenerációjának folyamataiban, különösen a sarjadzás első fázisaiban azáltal, hogy stabilizálja a koagulációs mátrixot, és szabályozza annak degradációját, elősegítve a gyulladásos sejtek, így a polimorf magvú leukociták és monociták, a mesenchymális sejtek, így a fibroblasztok és endoteliális sejtek megerősödését, valamint irányítja az epiteliális sejtek ezt követő migrációját.

Ismeretes, hogy hialuronsav-oldatok alkalmazásával gyorsíthatjuk az olyan betegek gyógyulását, akiknél felfekvés, sebek és égési sebek fordulnak elő. A hialuronsavnak a szövetreparációs folyamatokat alkotó különböző fázisokban játszott szerepét P. H. Weigel és munkatársai az „A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing" című elméleti modell [J. Theor. Biol. *119,* 219 (1986)] megszerkesztésével írják le.

Az önmagukban hialuronsav-észterekből vagy más polimerekkel képezett elegyekből álló termékek előállítására irányuló törekvések különböző típusú termékek létrehozására vezettek. Ezek között szerepelnek textíliák, így különböző vastagságú (a centiméterenkénti szálak számában különböző) gézek, különböző dimenziókban és különböző denierű (9000 m fonal tömege) fonalakkal. Javasoltak nagyon különböző vastagságú filmeket is, miként azt a 4,851,521 és 4,965,353 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban ismertetik.

Az EP 0 341 745 és EP 0 265 116 számú szabadalmi leírásokban keresztkötéses hialuronsav- és hialuronsav-észter-származékokat ismertetnek. A WO 91/17744 számú közzétételi iratban hialuronsavból készült implantátum és mikrorészecskék alkalmazását ismertetik. Cortevo és munkatársai [Biomaterials 12(8), 727–729 (1991)] hialuronsav-észterek porának különböző szövettenyészetekre való hatását írják le. A ZA–8 605 071 számú szabadalmi iratban hialuronsav-észterekből készült különböző merev implantátumok, szivacsok stb. kozmetikai, sebészeti és gyógyászati alkalmazását ismertetik. A JP–22–68–765 számú szabadalmi irat leírja hialuronsav-észter-rostokból készült „szövet" sebfedők és bőrvédők bőrregenerációt gyorsító hatását. Az EP 0 216 453 számú szabadalmi leírás ismerteti hialuronsav-észterekből készített filmek, vékony fóliák vagy szövetek sebészetben bőrpótlóként való alkalmazását. Az EP 0 251 905 számú szabadalmi leírás alginsav-észterek sebészetben bőrpótlóként használható filmek, fóliák és szövetek készítésére való felhasználását ismerteti.

Ezeknek az anyagoknak bőrbevonó szerként való használatát azonban korlátozza merevségük, amelyet többé-kevésbé meghatároz előállításuk módja. Ez azonban mindig is probléma, amikor az anyagnak igazodnia kell a bevonandó felülethez. Az ilyen anyagok használatának másik hátránya, hogy folyadékokat, így fertőtlenítőszerek, antibiotikumok, antiszeptikumok, gombaellenes szerek, proteinek vagy általában sebgyógyulást elősegítő anyagok oldatait gyengén vagy egyáltalán nem szívják fel vagy abszorbeálják, még akkor is, ha ezek az oldatok nem sűrűek és nem viszkózusak.

Ennek megfelelően a találmány tárgyát rugalmas, nemszövött textíliák előállítására szolgáló eljárás képezi.

A találmány szerint előállított nemszövött textíliák hialuronsav-észterekből állnak, amelyeket önmagukban, vagy egymással vagy más típusú polimerekkel kombinálva használunk. Az ilyen anyagok különösen lágyak, és könnyen impregnálhatók különböző fajta folyadékokkal.

A találmány alkalmazhatóságának további területei nyilvánvalóvá válnak a mellékelt ábrák részletes leírásából. Meg kell érteni azonban, hogy a részletes leírás és a speciális példák, bár jelzik a találmány előnyös megvalósításait, csupán annak szemléltetésére szolgálnak, minthogy a találmány szellemén és oltalmi körén belül végezhető különböző változtatások és módosítások e leírásból a szaktudományban járatos személy számára nyilvánvalóvá válnak.

Az ábrák rövid leírása

A találmány fenti és más céljait, jellegzetességeit és előnyeit jobban megérthetjük a kísérő ábrákkal együttesen tekintett alábbi részletes leírásokból, amelyek mind csupán a szemléltetés céljait szolgálják, és semmiképpen nem tekinthetők a találmány oltalmi körének korlátozásaként. Ezekben az:

1. ábra a találmány szerinti nemszövött textília előállításának lépéseit bemutató vázlatos diagram; a
2. ábra mutatja a 27. példa szerint előállított HYAFF 11, hialuronsav-benzil-észterből álló nemszövött textília külső képét.

A találmány részletes leírása

A találmány alábbi részletes leírását a szaktudományban járatosak számára a találmány alkalmazásában való segítségként nyújtjuk. Az alábbi részletes leírást azonban nem szabad tévesen az oltalmi kör korlátozásaként értelmezni, minthogy a szaktudományban a szokásos ismeretekkel rendelkező személy az itt tárgyalt megvalósításokat módosítja és megváltoztathatja anélkül, hogy a találmány szellemének és oltalmi körének határait átlépné.

Az összes itt idézett hivatkozások tartalmát teljességükben referenciaként említjük.

A találmány célkitűzéseit a találmány szerinti nemszövött textíliákkal valósítjuk meg, amelyek 20 g/m^2 és 500 g/m^2 közötti tömegűek, és 0,2 mm és 5 mm közötti vastagságúak. A nemszövött textíliákat úgy írhatjuk le, mint átmérőben 12 μm és 60 μm között, és hosszúságban 5 mm és 100 mm között váltakozó, nagy mennyiségű fonalból álló szövedéket, amely fonalakat kémiai koagulációs vagy mechanikai módszerekkel vagy kohéziós anyag segítségével kapcsolunk össze.

A nemszövött textília hialuronsav-észterekből áll, önmagukban vagy egymással különböző arányú keverékeket képezve. Sőt, a találmány szerinti nemszövött textíliák tartalmazhatják hialuronsav-észterekből álló fonalak és természetes polimerekből, így kollagénből vagy kollagén és glükóz-amin-glükánok, cellulóz, gél formájú poliszacharidok, például kitin, kitozán, pektin vagy pektinsav, agar-agar, agaróz, xantángumi, gellan, alginsav vagy alginátok, polimannán vagy poliglükánok, keményítők, természetes gumik vagy természetes polimerek, így különböző ágensekkel, mint például aldehidekkel vagy azok prekurzoraival, dikarbonsavakkal vagy azok halogenidjeivel, diaminokkal, cellulózszármazékokkal, alginsavval, keményítővel, hialuronsavval, kitinnel vagy kitozánnal, gellannal, xantánnal, pektinnel vagy pektinsavval, poliglükánokkal, polimannánnal, agar-agarral, agarózzal, természetes gumikkal, glükóz-amino-glükánokkal térhálósított kollagén, félszintetikus származékaiból nyert fonalak vagy szintetikus polimerekből, így politejsavból, poliglikolsavból vagy ugyanezek vagy származékaik kopolimerjeiből, polidioxánokból, polifoszfazánokból, poliszulfongyantákból és poliuretángyantákból nyert fonalak 1 tömeg% és 100 tömeg% közötti arányú keverékét.

A fent említett tulajdonságokkal rendelkező, találmány szerinti nemszövött textíliákat előállíthatjuk a szokásos nedves és száraz szálképző eljárásokkal nyert több elemi szálból álló fonalakból (multifilament) amelyeket azután a kívánt hosszúságra vágunk. A fonalak tömegét kártológépbe tápláljuk, amely szálkötegeket (staples) képez belőle. A szálkötegeket azután egy keresztirányú hajtogatóba (cross lapper) tápláljuk, amelyből adott sűrűségű szövedékként (web) lépnek ki.

Ezt a szövedéket kémiai vagy mechanikai kohéziós kezelésnek vethetjük alá, így oldószerekben áztathatjuk, majd koaguláltathatjuk, tűvel való lyuggatásos kezelést (needle puching treatment), a nemszövött textília anyagával azonos vagy attól különböző kötőágensekkel végzett kezelést végezhetünk vele stb.

Ami a mechanikai kohéziós kezelést illeti, a szálas szövedék erősítésének elve a fonalak összekuszálásán és a szálak közötti súrlódásnak a szálas szövedék megszilárdításával elért megnövelésén alapszik. A fonalakat a szövedéknek nemezelőtűkkel való függőleges irányú átdöfködésével kuszáljuk össze. Ezek a tűk tűzőgépekre vannak felszerelve; a fonalas szövedéket betápláljuk a tűzőgépbe, majd egy strukturálógépbe, amely elvégzi a felület strukturálását.

Ami a kötőágensekkel való kezelést illeti, a fonalas szövedék kötőágensekkel való kémiai kohéziós kezelését akkor végezzük, amikor az kilép a kártológépből (1. ábra, 9. részlet). Ennek a kezelésnek az a célja, hogy a fonalakat egymáshoz rögzítsük érintkezési pontjaikon. A lényegileg hialuronsav-észterekből álló nemszövött textíliák esetében ezt úgy érjük el, hogy a kártológépből kilépő fonalas szövedéket hialuronsav-észtereknek például dimetil-szulfoxidos oldatával permetezzük be (11). Minthogy a dimetil-szulfoxid a szövedéket alkotó fonalak oldószere, oldja azokat, és „összeforrasztja" azokat az ezután következő koagulációs fürdőben (12). Az így rögzített szövedéket ezután mossuk (13) és szárítjuk (14).

A (3) és (15) koagulációs fürdők rozsdamentes acélból készültek, és felfordított háromszög alakúak, úgyhogy a képződött kiextrahált szolubilizációs anyag érintkezésben tartható a friss koagulációs oldószerrel.

A koaguláltató folyamat lényegileg olyan extrakciós eljárás, amely által a polimerből és az oldószerből álló oldatból a szolubilizációs oldószer extrakcióját és a polimer megszilárdulását érhetjük el egy második oldószer, például etanol hozzáadásával, amelyben a szolubilizációs oldószer, például dimetil-szulfoxid oldódik, a polimer viszont oldhatatlan.

A fent leírt kezelések hatására a fonalak egymáshoz rögződnek, és így összevissza elhelyezkedő, kusza fonalakból álló szerkezet jön létre, ami lágy, de ellenálló anyagot eredményez.

A találmány ezért a termékek egy új csoportjára, a nemszövött textíliákra vonatkozik, amelyeket az orvosi/gyógyászati gyakorlatban bőrfelületek fedésére használnak. Ezek az új textíliák teljesen vagy részlegesen biokompatíbilisek és biológiailag felszívódók, és önmagukban vagy egymással, vagy más természetes vagy szintetikus polimerekkel elegyített hialuronsav-észterekből állnak. Az ilyen anyagokat lágyságuk és folyadékokat felszívó képességük jellemzi.

Az ilyen nemszövött textíliákat impregnálhatjuk, egyebek között antibiotikumok, antiszeptikumok, gombaellenes szerek vagy fehérjék oldataival. A „nemszövött textília" kifejezés a gyakorlatban olyan szövedékeket, filceket stb. jelent, amelyek kémiailag vagy mechanikailag összetapasztott nagy mennyiségű fonalból állnak. Az anyag külsőleg textíliának tűnik, még ha a szó szoros értelmében nem is szövött anyag.

Pusztán szemléltetés céljából a következőkben leírjuk a nemszövött textíliák előállításának néhány példáját.

Hialuronsav-észterek

A találmánynál felhasználható hialuronsav-észterek a hialuronsavnak alifás, aralifás, cikloalifás vagy hete-

rociklusos alkoholokkal képezett észterei, amelyekben a hialuronsav valamennyi karboxicsoportja észterezve van (úgynevezett „teljes észterek"), vagy azoknak csak egy része van észteresítve, (úgynevezett „részleges észterek"); továbbá a részleges (parciális) észtereknek fémekkel vagy szerves bázisokkal képezett olyan sói, amelyek biokompatíbilisek vagy gyógyászati szempontból elfogadhatók.

A felhasználható észterek közé tartoznak azok az észterek, amelyek olyan alkoholokból származtathatók, amelyek maguk is jelentős gyógyászati hatással rendelkeznek. Az alifás sorozat telített alkoholjai vagy a cikloalifás sor egyszerű alkoholjai használhatók a találmánynál.

A fent említett olyan észterekben, amelyekben néhány karboxicsoport szabad marad (vagyis a részleges észterekben), ezeket a karboxicsoportokat fémekkel vagy szerves bázisokkal, így alkálifémekkel vagy alkáliföldfémekkel vagy ammóniával vagy nitrogéntartalmú szerves bázisokkal sóképzésbe vihetjük.

A hialuronsav („HY") legtöbb észtere, magával a HY-nal ellentétben, mutat bizonyos fokú oldékonyságot szerves oldószerekben. Ez az oldékonyság függ az észteresített karboxilcsoportok %-os arányától és a karboxicsoporthoz kapcsolódó alkilcsoport típusától. Ezért egy olyan HY vegyület, amelynek összes karboxicsoportja észteresítve van, szobahőmérsékleten jó oldékonyságot mutat például dimetil-szulfoxidban (a HY – benzil-észter DMSO-ban 200 mg/ml – értékig oldódik). A HY legtöbb teljes észtere a HY-nal és különösen annak sóival ellentétben kis vízoldékonyságot mutat, lényegileg oldhatatlanok vízben. Oldhatósági jellegzetességeik, különleges és jelentős viszkoelasztikus tulajdonságaikkal együtt a kompozit membránoknál való felhasználás szempontjából különösen előnyös anyagokká teszik a HY-észtereket.

A találmány szerinti kompozit membránokban felhasználandó hialuronsav karboxicsoportjainak észterező komponenseként szolgáló alifás sorbeli alkoholok például maximum 34 szénatomos, telített vagy telítetlen alkoholok, amelyek adott esetben szintén szubsztituálva vannak más szabad funkciós vagy funkcionálisan módosított csoportokkal, így amino-, hidroxi-, aldehid-, keton-, merkapto- vagy karboxicsoportokkal vagy ezekből származtatható csoportokkal, így hidrokarbil- vagy dihidrokarbil-amino-csoportokkal (a továbbiakban a „hidrokarbil" kifejezést nemcsak egyértékű szénhidrogéncsoportokra, így a C_nH_{2n+1}-típusúakra használjuk, hanem a kétértékű és háromértékű csoportokra is, így a C_nH_{2n} általános képletű „alkilidének"-re és a C_nH_{2n-1} általános képletű „alkilidinek"-re is), éter- vagy észtercsoportokkal, acetál- vagy ketálcsoportokkal, tioéter- vagy tioésztercsoportokkal és észterezett karboxi- vagy karbamidcsoportokkal, vagy egy vagy több hidrokarbilcsoporttal, nitrilcsoportokkal vagy halogénatomokkal szubsztituált karbamidcsoportokkal.

A fent említett hidrokarbilcsoportokat tartalmazó csoportok közül előnyösek azok, amelyek rövid szénláncú alifás csoportokat, így maximálisan 6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat tartalmaznak. Az ilyen alkoholokat a szénláncban meg is szakíthatják heteroatomok, így oxigén-, nitrogén- vagy kénatomok. Előnyösek azok az alkoholok, amelyek szubsztituálva vannak egy vagy két említett funkciós csoporttal.

A fent említett csoportba tartozó alkoholok közül előnyösen használhatók azok, amelyek maximálisan 12 és különösen 6 szénatomot tartalmaznak, és amelyekben a fent említett amino-, éter-, észter-, tioéter-, tioészter-, acetál- és ketálcsoportokban szereplő hidrokarbilcsoportok maximálisan 4 szénatomos alkilcsoportok, úgyszintén az észterezett karboxicsoportokban vagy szubsztituált karbamidcsoportokban a hidrokarbilcsoportok azonos számú szénatomot tartalmazó alkilcsoportok, és amelyekben az amino- vagy karbamidcsoportok lehetnek maximálisan 8 szénatomot tartalmazó alkilén-amin- vagy alkilén-karbamid-csoportok. Ezek közül az alkoholok közül különösen előnyösek a telített és nem szubsztituált alkoholok, így a metanol, etanol, propanol és izopropil-alkohol, butanol, izobutil-alkohol, terc-butil-alkohol, amil-alkohol, pentil-alkohol, hexanol, oktanol, nonanol és dodekanol; főleg az egyenes láncúak, így a normál oktanol és dodekanol. E csoport szubsztituált alkoholjai közül felhasználhatók a kétértékű alkoholok, így az etilénglikol, propilénglikol és butilénglikol; továbbá a háromértékű alkoholok, így a glicerin; az aldehid-alkoholok, így a tartron-alkohol; a karboxicsoportot is tartalmazó alkoholok, így a tejsav, glikolsav, almasav, borkősav, citromsav; az amino-alkoholok, így a normál amino-etanol, amino-propanol, amino-butanol és ezeknek az aminofunkcióban dimetilezett és dietilezett származékai; a kolin, pirrolidinil-etanol, piperidil-etanol, piperazinil-etanol és a megfelelő propanol- és butanolszármazékok; monotioetilénglikol vagy annak alkilszármazékai, így az etilszámazék a merkaptofunkcióban.

A nagyobb szénatomszámú telített alifás alkoholok közül előnyös a hexadekanol és mirisztil-alkohol (tetradekanol), de a találmány céljai szempontjából az egy vagy két kettős kötést tartalmazó magasabb telítetlen alkoholok különösen fontosak, így főleg azok, amelyek megtalálhatók számos illóolajban és affinitásuk van a terpénekhez, mint például a citronellol, geraniol, nerol, nerolidol, linalool, farnezol, fitol. A telítetlen rövidebb szénláncú alkoholok közül figyelmet érdemel az allil-alkohol és a propargil-alkohol. Az aralifás alkoholok közül előnyösek azok, amelyek csak egy benzolgyűrűt tartalmaznak, és amelyekben az alifás lánc maximálisan 4 szénatomot tartalmaz, továbbá, amelyekben a benzolgyűrű szubsztituálva lehet 1 és 3 közötti számú metil- vagy hidroxicsoporttal vagy halogénatomokkal, különösen klór-, bróm- és jódatommal, és amelyekben az alifás lánc szubsztituálva lehet a következő csoportok közül eggyel vagy többel: szabad vagy mono- vagy dimetilezett, vagy pirrolidinil- vagy piperidilcsoportokkal szubsztituált aminocsoportok. Ezek közül az alkoholok közül a legelőnyösebb a benzil-alkohol és a fenetil-alkohol.

A cikloalifás vagy alifás-cikloalifás sorozatba tartozó alkoholok származhatnak mono- vagy policiklusos szénhidrogénekből, előnyösen maximálisan 34 szén-

atomot tartalmazhatnak; lehetnek szubsztituálatlanok és tartalmazhatnak egy vagy több szubsztituenst, így azokat, amelyeket a fentiekben az alifás alkoholoknál említettünk. A ciklusos, egygyűrűs szénhidrogénekből származó alkoholok közül előnyösek a maximálisan 12 szénatomot tartalmazók, a gyűrűben előnyösen 5 és 7 közötti számú szénatomot tartalmazók, amely gyűrű szubsztituálva lehet például 1 és 3 közötti számú rövid szénláncú alkilcsoporttal, így metil-, etil-, propil- vagy izopropilcsoporttal. Ebből a csoportból a legelőnyösebbek a következő speciális alkoholok: ciklohexanol, ciklohexándiol, 1,2,3-ciklohexántriol és 1,3,5-ciklohexántriol (floroglucitol), inozitol és a p-mentánból származó alkoholok, így a karvomentol, mentol, és α-γ–terpineol, 1-terpineol, 4-terpineol és piperitol, vagy ezeknek az alkoholoknak „terpineol" néven ismert elegye, valamint az 1,4- és 1,8-terpin. A kondenzált gyűrűs szénhidrogénekből, így a tujánból, pinánból vagy kamfánból származó alkoholok közül előnyösek a következők: tujanol, szabinol, pinol-hidrát, D- és L-borneol, és D- és L-izoborneol.

A találmány szerinti észterek képzésénél felhasználandó alifás-cikloalifás, policiklusos alkoholok között találjuk a szterineket, kólsavakat és szteroidokat, így a nemi hormonokat és azok szintetikus analógjait, különösen a kortikoszteroidokat és azok származékait. Felhasználhatjuk ezért a következőket: koleszterin, dihidrokoleszterin, epihidrokoleszterin, koprosztanol, epikoprosztanol, szitoszterin, sztigmaszterin, ergoszterin, kólsav, dezoxikólsav, litokólsav, ösztriol, ösztradiol, ekvilenin, ekvilin és ezek alkilátszármazékai, valamint ezek 17-helyzetű etinil- vagy propinilszármazékai, például a 17α-etinil-ösztradiol vagy 7α-metil-17α-etinil-ösztradiol; pregnolon, pregnándiol, tesztoszteron és származékai, így a 17α-metil-tesztoszteron, 1,2-dehidrotesztoszteron és 17α-metil-1,2-dehidrotesztoszteron; a tesztoszteron és 1,2-dehidrotesztoszteron 17-helyzetű alkinilátszármazékai, így a 17α-etinil-tesztoszteron; 17α-propinil-tesztoszteron, norgesztrel, hidroxi-progeszteron, kortikoszteron, dezoxikortikoszteron, 19-nortesztoszteron, 19-nor-17α-metil-tesztoszteron és 19-nor-17α-etinil-tesztoszteron; antihormonok, így ciproteron, kortizon, hidrokortizon, prednizon, prednizolon, fluor-kortizon, dexametazon, betametazon, parametazon, flumetazon, fluocinolon, fluprednilidén, klobetazol, beklometazon, aldoszteron, dezoxikortikoszteron, alfaxolon, alfadolon és bolaszteron. A találmány szerinti észterek észterező komponenseiként a következőket használjuk fel: a szívgyógyászatilag hatásos glükozidok geninjei (aglükonjai), így a digitoxigenin, gitoxigenin, digoxigenin, sztrofantidin, tigogenin és szaponinok.

A találmány szerint felhasználható egyéb alkoholok között szerepelnek vitaminok, így az axeroftol, D_2- és D_3-vitamin, aneurin, laktoflavin, aszkorbinsav, riboflavin, tiamin és pantoténsav.

A heterociklusos savak közül a következők vehetők figyelembe a fent említett cikloalifás vagy alifás-cikloalifás alkoholok származékaiként, ha azok lineáris vagy ciklusos láncait megszakítja egy vagy több, például egy és három közötti számú heteroatom, például az alábbiak közül valók: oxigénatom, kénatom, nitrogénatom és iminocsoport, és ezekben lehet egy vagy több telítetlen kötés, például különösen egy és három közötti számú kettős kötés; így ezek között szerepelnek aromás szerkezetű heterociklusos vegyületek is. Példaként megemlítendők a következők: furfuril-alkohol, alkaloidok és származékaik, így atropin, szkopolamin, cinkonin, la cinkonidin, kinin, morfin, kodein, nalorfin, N-butil-szkopol-ammónium-bromid, ajmalin; fenil-etil-aminok, így az efedrin, izoproterenol, epinefrin; fenotiazinszármazékok, így perfenazin, pipotiazin, karfenazin, homofenazin, acetofenazin, fluofenazin, és N-(hidroxi-etil)-prometazin-klorid; tioxanténszármazékok, így flupentixol és klopentixol; görcsoldó szerek, így a meprofendiol; antipszichotikumok, így az opipramol; hányást megszüntető szerek, így az oxipendiol; fájdalomcsillapító szerek, így a karbetidin és fenoperidin és metadol; altatószerek, így az etodroxizin; étvágytalanság ellen alkalmazott szerek, így a benzidrol és difemetoxidin; minor trankvillánsok, így a hidroxizin; izomrelaxánsok, mint a cinnamedrin, difillin, mefenezin, metokarbamol, klórfenezin, 2,2-dietil-1,3-propándiol, gvaifenezin, hidrocilamid; koronaér-tágítók, így a dipiridamol és oxifedrin; adrenerg blokkolók, így a propanolol, timolol, pindolol, bupranolol, atenolol, metroprolol, praktolol; daganatellenes szerek, így a 6-azauridin, citarabin, floxuridin; antibiotikumok, így a klóramfenikol, tiamfenikol, eritromicin, oleandomicin, linkomicin; vírusellenes szerek, így az idoxuridin; perifériás értágítók, így az izonikotinil-alkohol; szénsavanhidratáz-inhibitorok, így a szulfokarbilát; asztmaellenes és gyulladásellenes szerek, így a tiaramid; szulfamidok, így a 2-p-szulfanilono-etanol.

Bizonyos esetekben érdekesek lehetnek az olyan hialuronsav-észterek, amelyeknél az észtercsoportok két vagy több terápiásan hatásos, hidroxicsoportot tartalmazó vegyületből származnak és természetesen valamennyi lehetséges változat előállítható. Különösen érdekesek azok az anyagok, amelyekben hidroxil jellegű gyógyszerekből származó, két különböző típusú észtercsoport van jelen, és amelyekben a fennmaradó karboxicsoportok szabadok, fémekkel vagy valamilyen bázissal sót alkotnak, esetleg maguk a bázisok is terápiásan hatásosak, például az észterképző komponensével azonos vagy ahhoz hasonló aktivitással. Különösképpen lehetséges hialuronsav-észtereket előállítani, amelyek egyrészt valamilyen gyulladásellenes szteroidból származnak, mint amilyeneket a fentiekben említettünk, másrészt valamilyen, a felsoroltak közé tartozó vitaminból, alkaloidból vagy antibiotikumból származnak.

A találmány szerinti HY-észterek előállítására szolgáló eljárások

A) eljárás

A hialuronsav-észtereket előállíthatjuk a karbonsavak észterezésére szolgáló, önmagukban ismert eljárásokkal, például a szabad hialuronsavnak a kívánt alkoholokkal valamilyen katalizátor, így erős ásványi savak

vagy sav típusú ioncserélők jelenlétében végzett reakciójával, vagy a kívánt alkoholcsoport bevitelére képes éterképző ágenssel, szervetlen vagy szerves bázisok jelenlétében. Észterképző ágensként használhatjuk az irodalomból ismerteket, így különösen a különböző szervetlen savak vagy szerves szulfonsavak észtereit, mint például hidrogénsavak, így hidrokarbil halogenidek észtereit, azaz hidrokarbil-halogenideket, így metil- vagy etil-jodidot, vagy semleges szulfátok észtereit vagy hidrokarbilsavak észtereit, alfitokat, karbonátokat, szilikátokat, foszfitokat vagy hidrokarbil-szulfonátokat, vagy metil- vagy etil-klór-szulfonátot. A reakciót végrehajthatjuk megfelelő oldószerben, például valamilyen alkoholban, előnyösen a karboxicsoporttal kapcsolandó alkilcsoportnak megfelelő alkoholban. De végbemehet a reakció nempoláros oldószerben is, így ketonokban, éterekben, például dioxánban vagy aprotikus oldószerekben, például dimetil-szulfoxidban. Bázisként használhatunk valamilyen alkálifém- vagy alkáliföldfémhidrátot, vagy magnézium- vagy ezüst-oxidot vagy e fémek valamelyikének bázisos sóját, például a karbonátját; a szerves bázisok közül valamilyen nitrogéntartalmú tercier bázist, így piridint vagy kollidint. A bázis helyett használhatunk valamilyen bázisos típusú ioncserélőt is.

Egy másik észterképző eljárás a fémsókat vagy nitrogéntartalmú szerves bázisokkal alkotott sókat, például az ammónium- vagy szubsztituált ammóniumsókat használja fel. Előnyösen az alkálifém- vagy alkáliföldfémsókat használjuk, de bármely más fémsót is használhatunk. Az észterképző ágensek ebben az esetben is ugyanazok mint a fent említettek, és ez vonatkozik az oldószerekre is. Előnyös aprotikus oldószereket, például dimetil-szulfoxidot és N,N-dimetil-formamidot használni.

Az ezzel a módszerrel vagy az alább leírt módszerrel kapott észterekben, kívánt esetben a parciális észterek karboxicsoportjaival önmagukban ismert eljárásokkal sókat képezhetünk.

B) eljárás

A hialuronsav-észtereket előállíthatjuk olyan eljárással is, amely abból áll, hogy a hialuronsav valamilyen kvaterner ammóniumsóját reagáltatjuk valamilyen éterképző ágenssel, előnyösen aprotikus szerves oldószerben.

Szerves oldószerként előnyös aprotikus oldószereket, így dialkil-szulfoxidokat, dialkil-karboxamidokat, például különösen rövid szénláncú dialkil-szulfoxidokat, különösen dimetil-szulfoxidot és rövid szénláncú alifás savak rövid szénláncú dialkil-amidjait, így például N,N-dimetil- vagy N,N-dietil-formamidot vagy dimetil- vagy dietil-acetamidot használni.

Azonban más olyan oldószerek is tekintetbe jöhetnek, amelyek nem mindig aprotikusak, így alkoholok, éterek, ketonok, észterek, különösen alacsony forráspontú alifás vagy heterociklusos alkoholok és ketonok, így például a hexafluor-izopropil-alkohol, trifluor-etanol és N-metil-pirrolidon.

A reakciót előnyösen 0 °C és 100 °C közötti, különösen 25 °C és 75 °C közötti hőmérsékleten, például 30 °C-on hajtjuk végre.

Az észterképzést előnyösen úgy végezzük, hogy az észterképző ágenst fokozatosan adjuk a fent említett oldószerek valamelyikében, például dimetil-szulfoxidban oldott fent említett ammóniumsóhoz.

Alkilező ágensként használhatjuk a fent említetteket, különösen a halogénezett szénhidrogéneket, például alkil-halogenideket. Kiindulási kvaterner ammóniumsóként előnyös az olyan rövid szénláncú ammónium-tetraalkilátokat használni, ahol az alkilcsoport szénatomszáma előnyösen 1 és 6 között van. Legtöbbnyire a tetrabutil-ammónium-hialuronátot használjuk. Ezeket a kvaterner ammóniumsókat elő lehet állítani úgy, hogy a hialuronsav valamilyen fémsóját, előnyösen a fent említettek valamelyikét, különösen a nátrium- vagy káliumsót vizes oldatban reagáltatjuk valamilyen szulfonált műgyantának a kvaterner ammóniumbázissal képezett sójával.

Az előzőekben leírt eljárás egy változata abból áll, hogy a hialuronsav kálium- vagy nátriumsóját valamilyen megfelelő oldószerben, így dimetil-szulfoxidban szuszpendálva katalitikus mennyiségű kvaterner ammóniumsó, így tetrabutil-ammónium-jodid jelenlétében reagáltatjuk megfelelő alkilezőszerrel.

A hialuronsav-észterek előállításához használhatunk bármilyen eredetű hialuronsavat, például a fent említett természetes kiindulási anyagokból, így a kakastaréjból extrahálással nyert hialuronsavat. Ezeknek a savaknak a kinyerését a szakirodalom tárgyalja; előnyösen tisztított hialuronsavakat használunk. Különösen használatosak a szerves anyagokból extrakcióval közvetlenül kinyert, széles molekulatömeg-tartományon belül változó össz-hialuronsavaknak a 13 millió molekulatömegű összsavnak például 90%–80%-a (molekulatömeg=11,7–10,4 millió) és 0,2%-a (molekulatömeg=30 000) közötti, előnyösen 5%-a és 0,2%-a közötti molekulafrakció. Az ilyen frakciók kinyerhetők a szakirodalomban leírt különböző eljárásokkal, így hidrolízissel, oxidálással, enzimatikus vagy fizikai eljárásokkal, így mechanikai vagy besugárzásos módszerekkel. Alapvető fontosságú extraktumokat ezért gyakran képezünk nyilvánosságra hozott eljárásokkal (lásd például Balázs és munkatársai cikkét, [„Cosmetics & Toiletries" *99,* 65–72 (1984)]. A kapott molekulafrakciók elválasztását és tisztítását ismert technikákkal, például molekulaszűréssel hajtjuk végre.

Azonkívül hasznosak még a hialuronsavból nyert tisztított frakciók, így például a 0138572 számú európai szabadalmi bejelentésben leírt eljárással kapottak.

A HY-nak a fenti fémekkel való sóképzését a fent leírt speciális észterképző eljáráshoz szükséges kiindulási anyagok előállítása céljából, önmagában ismert módon hajtjuk végre, például úgy, hogy a HY-t reagáltatjuk a számított mennyiségű bázissal, például alkálifém-hidroxiddal, vagy ezen fémek bázisos sóival, így a karbonátokkal vagy hidrogén-karbonátokkal.

A részleges észterekben lehetséges sót képezni az összes szabadon maradt karboxilcsoporttal vagy azok egy részével, a bázis mennyiségét úgy adagolva, hogy a sóképzés kívánt sztöchiometriai fokát kapjuk. A sóképzés pontosan megfelelő fokával lehetséges széles tarto-

mányon belüli különböző disszociáció állandójú észtereket kapni, amelyek éppen ezért a kívánt pH-értéket biztosítják oldatban vagy „in situ" a terápiás alkalmazás idején.

Az alábbiakban bemutatjuk a találmány szerinti kompozit membránokban felhasználható hialuronsavészterek előállítását.

1. példa

Hialuronsav (HY) (részleges) propil-észterének előállítása – a karboxilcsoportok 50%-a észteresítve – a karboxilcsoportok 50%-ával nátriumsóképzés

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 170000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on 620 ml dimetil-szulfoxiddal oldatba viszünk, majd 1,8 g (10,6 mg ekvivalens) propil-jodidot adunk hozzá, és az így kapott oldatot 12 órán át 30 °C-on tartjuk.

9 g nátrium-klorid 62 ml vízzel készített oldatát adjuk ezután hozzá, és a kapott elegyet állandó keverés közben lassan 3500 ml acetonhoz öntjük. Csapadék képződik, amelyet leszűrünk, és mosunk 3×500 ml aceton:víz (5:1 térfogatarányú) eleggyel, majd háromszor acetonnal, végül vákuumban, 30 °C-on nyolc órán keresztül szárítunk.

A terméket ezután oldjuk 1 tömeg% nátrium-kloridot tartalmazó 550 ml vízben, és az oldatot keverés közben lassan 3000 ml acetonba öntjük. A képződött csapadékot leszűrjük, és mossuk 2×500 ml aceton:víz (5:1) eleggyel és 3×500 ml acetonnal, majd végül vákuumban, 30 °C-on 24 órán keresztül szárítjuk. Így 7,9 g cím szerinti propil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását R. H. Cundiff és P. C. Markunas módszerével [Anal. Chem., 33, 1028–1030 (1961)] végezzük.

2. példa

Hialuronsav (HY) (részleges) izopropil-észterének előállítása – a karboxilcsoportok 50%-a észterezve – a karboxilcsoportok 50%-ával nátriumsóképzés

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 160000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldunk 620 ml dimetil-szulfoxidban; majd 1,8 g (10,6 mg ekvivalens) izopropil-jodidot adunk hozzá, és az így kapott oldatot 12 órán át 30 °C-on tartjuk.

Ezután 9 g nátrium-klorid 62 ml vízzel készített oldatát adjuk hozzá, és a kapott elegyet állandó keverés közben lassan 3500 ml acetonba öntjük. Az ekkor képződött csapadékot leszűrjük, és mossuk 3×500 ml aceton:víz (5:1) eleggyel, és háromszor acetonnal, majd végül vákuumban, 30 °C-on nyolc órán át szárítjuk.

A terméket ekkor oldjuk 1 tömeg% nátrium-kloridot tartalmazó 550 ml vízben, és az oldatot állandó keverés közben lassan 3000 ml acetonba öntjük. Csapadék képződik, amelyet leszűrünk és mosunk 2×500 ml aceton:víz (5:1) eleggyel és 3×500 ml acetonnal, majd végül vákuumban, 30 °C-on 24 órán keresztül szárítunk. Így 7,8 g cím szerinti izopropil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását R. H. Cundiff és P. C. Markunas módszerével (Anal. Chem. *33,* 1028–1030 (1961)] végezzük.

3. példa

Hialuronsav (HY) (részleges) etil-észterének előállítása – a karboxilcsoportok 75%-a észteresítve – a karboxilcsoportok 25%-ával nátriumsóképzés

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 250000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldunk 620 ml dimetil-szulfoxidban, majd 2,5 g (15,9 mg ekvivalens) etil-jodidot adunk hozzá, és az így kapott oldatot 12 órán át 30 °C-on tartjuk.

Ezután 9 g nátrium-klorid 62 ml vízzel készített oldatát adjuk hozzá, és a kapott elegyet állandó keverés közben lassan 3500 ml acetonba öntjük. Az ekkor képződött csapadékot leszűrjük, és mossuk 3×500 ml aceton:víz (5:1) eleggyel, és háromszor acetonnal, majd végül vákuumban, 30 °C-on nyolc órán keresztül szárítjuk.

A terméket ezután oldjuk 1 tömeg% nátrium-kloridot tartalmazó 550 ml vízben, és a kapott oldatot állandó keverés közben lassan 3000 ml acetonba öntjük. Csapadék képződik, amelyet mosunk 2×500 ml aceton:víz (5:1) eleggyel és 3×500 ml acetonnal, majd vákuumban, 30 °C-on 24 órán át szárítunk. Így 7,9 g cím szerinti részleges etil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását R. H. Cundiff és P. C. Markunas módszerének [Anal. Chem. *33,* 1028–1030 (1961)] felhasználásával végezzük.

4. példa

Hialuronsav (HY) (részleges) metil-észterének előállítása – a karboxilcsoportok 75%-a észteresítve – a karboxilcsoportok 25%-ával nátriumsóképzés

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 80000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldatba viszünk 620 ml dimetil-szulfoxiddal, majd 2,26 g (15,9 mg ekvivalens) metil-jodidot adunk hozzá, és az így kapott oldatot 12 órán át 30 °C-on tartjuk.

Ezután 9 g nátrium-klorid 62 ml vízzel készített oldatát adjuk hozzá, és a kapott elegyet állandó keverés közben lassan 3500 ml acetonba öntjük. Az ekkor képződő csapadékot leszűrjük, és mossuk 3×500 ml aceton:víz (5:1) eleggyel, és háromszor acetonnal, majd vákuumban, 30 °C-on nyolc órán keresztül szárítjuk.

A terméket ezután oldjuk 1 tömeg% nátrium-kloridot tartalmazó 550 ml vízben, és a kapott oldatot állandó keverés közben lassan 3000 ml acetonba öntjük. Csapadék képződik, amelyet leszűrünk és mosunk 2×500 ml aceton:víz (5:1) eleggyel és 3×500 ml acetonnal, majd vákuumban, 30 °C-on 24 órán át szárítunk. Így 7,8 g cím szerinti részleges metil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását R. H. Cundiff és P. C. Markunas módszerével [Anal. Chem. *33,* 1028–1030 (1961)] végezzük.

5. példa

Hialuronsav(HY)-metil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 120 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldunk 620 ml dimetil-szulfoxidban, majd 3 g (21,2 mg ekvivalens) metil-jodidot adunk hozzá, és az oldatot 12 órán keresztül 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott oldatot ezután állandó keverés közben lassan 3500 ml etil-acetáthoz öntjük. Csapadék képződik, amelyet leszűrünk, és mosunk 4 × 500 ml etil-acetáttal, majd vákuumban, 30 °C-on húsz órán keresztül szárítunk.

Így 8 g cím szerinti metil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását R. H. Cundiff és P. C. Markunas módszerével [Anal. Chem., *33,* 1028–1030 (1961)] végezzük.

6. példa

Hialuronsav(HY)-etil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 85 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldunk 620 ml dimetil-szulfoxidban, majd 3,3 g (21,2 mg ekvivalens) etil-jodidot adunk hozzá, és az oldatot 12 órán át 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott oldatot ezután állandó keverés közben lassan 3500 ml etil-acetáthoz öntjük. Az ekkor képződött csapadékot leszűrjük, és mossuk 4 × 500 ml etil-acetáttal, majd vákuumban, 30 °C-on húsz órán keresztül szárítjuk.

Így 8 g cím szerinti etil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását R. H. Cundiff és P. C. Markunas módszerével [Anal. Chem., 33, 1028–1030 (1961)] végezzük.

7. példa

Hialuronsav(HY)-propil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 170 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldunk 620 ml dimetil-szulfoxidban, majd 3,6 g (21,2 mg ekvivalens) propil-jodidot adunk hozzá, és az oldatot 12 órán át 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott elegyet ezután állandó keverés közben lassan 3500 ml etil-acetátba öntjük. Csapadék képződik, amelyet leszűrünk, és mosunk 4 × 500 ml etil-acetáttal, majd vákuumban, 30 °C-on húsz órán keresztül szárítunk.

Így 8,3 g cím szerinti propil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását R. H. Cundiff és P. C. Markunas módszerével [Anal. Chem., *33,* 1028–1030 (1961)] végezzük.

8. példa

Hialuronsav (HY) (részleges) butil-észterének előállítása – a karboxilcsoportok 50%-a észterezve – a karboxilcsoportok 50%-ával nátriumsóképzés.

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 620 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldunk 620 ml dimetil-szulfoxidban, majd 1,95 g (10,6 mg ekvivalens) butil-jodidot adunk hozzá, és az így kapott oldatot 12 órán keresztül 30 °C-on tartjuk.

Ezután 9 g nátrium-klorid 62 ml vízzel készített oldatát adjuk hozzá, és az így kapott oldatot állandó keverés közben lassan 3500 ml acetonba öntjük. Az ekkor képződött csapadékot leszűrjük, és mossuk 3 × 500 ml aceton : víz (5 : 1) eleggyel, és háromszor acetonnal, majd végül vákuumban, 30 °C-on nyolc órán át szárítjuk.

A kapott terméket ezután oldjuk 1 tömeg% nátrium-kloridot tartalmazó 550 ml vízben, és az oldatot állandó keverés közben lassan 3000 ml acetonba öntjük. Csapadék képződik, amelyet leszűrünk és mosunk 2 × 500 ml aceton : víz (5 : 1) eleggyel és 3 × 500 ml acetonnal, majd vákuumban, 30 °C-on 24 órán keresztül szárítunk. Így 8 g cím szerinti butil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív maghatározását R. H. Cundiff és P. C. Markunas módszerével [Anal. Chem. *33,* 1028–1030 (1961)] felhasználásával végezzük.

9. példa

Hialuronsav (HY) (részleges) (etoxi-karbonil)-metil-észterének előállítása – a karboxilcsoportok 75%-a észteresítve – a karboxilcsoportok 25%-ával nátriumsóképzés

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 180 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on 620 ml dimetil-szulfoxiddal oldatba viszünk, majd 2 g tetrabutil-ammónium-jodidot és 1,84 g (15 mg ekvivalens) etil-(klór-acetátot) adunk hozzá, és az oldatot 24 órán át 30 °C-on tartjuk.

Ezután 9 g nátrium-klorid 62 ml vízzel készített oldatát adjuk hozzá, és az így kapott elegyet állandó keverés közben lassan 3500 ml acetonba öntjük. Ekkor csapadék képződik, amelyet leszűrünk, és mosunk 3 × 500 ml aceton : víz (5 : 1) eleggyel, és háromszor acetonnal, majd végül vákuumban, 30 °C-on nyolc órán keresztül szárítunk.

A terméket ezután oldjuk 1 tömeg% nátrium-kloridot tartalmazó 550 ml vízben, és az így kapott oldatot állandó keverés közben lassan 3000 ml acetonba öntjük. Az ekkor képződött csapadékot leszűrjük, és mossuk 2 × 500 ml aceton : víz (5 : 1) eleggyel és 3 × 500 ml acetonnal, majd végül vákuumban, 30 °C-on 24 órán át szárítjuk. Így 10 g cím szerinti (etoxi-karbonil)-metil-észtert kapunk. Az (etoxi-karbonil)-metil-észter-csoportok kvantitatív meghatározását R. H. Cundiff és P. C. Markunas módszerével [Anal. Chem. *33,* 1028–1030 (1961)] végezzük.

10. példa

Hialuronsav(HY)-pentil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 620 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldunk 620 ml dimetil-szulfoxidban, majd 3,8 g (25 mg ekvivalens) pentil-bromidot és 0,2 g tetrabutil-ammónium-jodidot adunk hozzá, és az oldatot 12 órán keresztül 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott oldatot ezután állandó keverés közben lassan 3500 ml etil-acetátba öntjük. Csapadék képző-

dik, amelyet leszűrünk, és mosunk 4×500 ml etil-acetáttal, majd vákuumban, 30 °C-on 24 órán át szárítunk.

Így 8,7 g cím szerinti pentil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását S. Siggia és J. G. Hanna „Quantitative organic analysis via functional groups" című könyve (4. kiadás, John Wiley and Sons) 169–172. oldalain leírtak szerint végezzük.

11. példa

Hialuronsav(HY)-izopentil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 170 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldatba viszünk 620 ml dimetil-szulfoxiddal, majd 3,8 g (25 mg ekvivalens) izopentil-bromidot és 0,2 g tetrabutil-ammónium-jodidot adunk, és az oldatot 12 órán át 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott elegyet ezután állandó keverés közben lassan 3500 ml etil-acetátba öntjük. Csapadék képződik, amelyet leszűrünk, és mosunk 4×500 ml etil-acetáttal, majd vákuumban, 30 °C-on 24 órán át szárítunk.

Így 8,6 g cím szerinti izopentil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását S. Siggia és J. G. Hanna „Quantitative organic analysis via functional groups" című könyvének (4. kiadás, John Wiley and Sons) 169–172. oldalain leírt módszerrel végezzük.

12. példa

Hialuronsav(HY)-benzil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 170 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldunk 620 ml dimetil-szulfoxidban, és az oldathoz 4,5 g (25 mg ekvivalens) benzil-bromidot és 0,2 g tetrabutil-ammónium-jodidot adunk, majd az oldatot 12 órán keresztül 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott elegyet ezután állandó keverés közben lassan 3500 ml etil-acetátba öntjük. Csapadék képződik, amelyet leszűrünk, és mosunk 4×500 ml etil-acetáttal, majd vákuumban, 30 °C-on 24 órán át szárítunk.

Így 9 g cím szerinti benzil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását S. Siggia és J. G. Hanna „Quantitative organic analysis via functional groups" című könyvének (4. kiadás, John Wiley and Sons) 169–172. oldalain leírt módszerrel végezzük.

13. példa

Hialuronsav(HY)-β-fenetil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 125 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldatba viszünk 620 ml dimetil-szulfoxiddal, majd 4,6 g (25 mg ekvivalens) (2-bróm-etil)-benzolt és 185 g tetrabutil-ammónium-jodidot adunk, és az oldatot 12 órán keresztül 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott elegyet ezután állandó keverés közben lassan 3500 ml etil-acetátba öntjük. Csapadék képződik, amelyet leszűrünk, és 4×500 ml etil-acetáttal mosunk, majd vákuumban, 30 °C-on 24 órán át szárítunk.

Így 9,1 g cím szerinti β-fenetil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását S. Siggia és J. G. Hanna „Quantitative organic analysis via functional groups" című könyvének (4. kiadás, John Wiley and Sons) 169–172. oldalain leírt módszerrel végezzük.

14. példa

Hialuronsav(HY)-benzil-észter előállítása

3 g 162 000 molekulatömegű HY-káliumsót 200 ml dimetil-szulfoxidban szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz 120 mg tetrabutil-ammónium-jodidot és 2,4 g benzil-bromidot adunk.

A szuszpenziót 30 °C-on 48 órán keresztül keverjük. Az így kapott elegyet állandó keverés közben lassan 1000 ml etil-acetátba öntjük. Csapadék képződik, amelyet leszűrünk, és 4×150 ml etil-acetáttal mosunk, majd vákuumban, 30 °C-on 24 órán keresztül szárítunk.

Így 3,1 g cím szerinti benzil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását S. Siggia és J. G. Hanna „Quantitative organic analysis via functional groups" című könyvének (4. kiadás, John Wiley and Sons) 169–172. oldalain leírt módszerrel végezzük.

15. példa

Hialuronsav (HY) (részleges) propil-észterének előállítása – a karboxilcsoportok 85%-a észteresítve – a karboxilcsoportok 15%-ával nátriumsóképzés.

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 165 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on 620 ml dimetil-szulfoxiddal oldatba visszük, majd ehhez 2,9 g (17 mg ekvivalens) propil-jodidot adunk, és a kapott oldatot 12 órán át 30 °C-on tartjuk.

Ezután 9 g nátrium-klorid 62 ml vízzel készített oldatát adjuk hozzá, és az így kapott elegyet állandó keverés közben lassan 3500 ml acetonhoz öntjük. A képződött csapadékot leszűrjük, és mossuk 3×500 ml aceton:víz (5:1) eleggyel és háromszor acetonnal, majd végül vákuumban, 30 °C-on 8 órán át szárítjuk.

Így 8 g cím szerinti részleges propil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását R. H. Cundiff és P. C. Markunas módszerével [Anal. Chem. *33,* 1028–1030 (1961)] végezzük.

16. példa

Hialuronsav(HY)-oktil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 170 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldunk 620 ml dimetil-szulfoxidban, majd 4,1 g (21,2 mg ekvivalens) oktil-bromidot adunk hozzá, és az oldatot 12 órán keresztül 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott elegyet ezután állandó keverés közben lassan 3500 ml etil-acetáthoz öntjük. Csapadék képződik, amelyet leszűrünk, és 4×500 ml etil-acetáttal mosunk, majd vákuumban, 30 °C-on 24 órán keresztül szárítunk.

Így 9,3 g cím szerinti oktil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását S. Siggia és J. G.

Hanna „Quantitative organic analysis via functional groups" című könyvének (4. kiadás, John Wiley and Sons) 169–172. oldalain leírt módszerrel végezzük.

17. példa

Hialuronsav(HY)-izopropil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 170 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldunk 620 ml dimetil-szulfoxidban, majd 2,6 g (21,2 mg ekvivalens) izopropil-bromidot adunk hozzá, és az oldatot 12 órán keresztül 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott elegyet ezután állandó keverés közben lassan 3500 ml etil-acetátba öntjük. Csapadék képződik, amelyet leszűrünk, és 4×500 ml etil-acetáttal mosunk, majd vákuumban, 30 °C-on 24 órán át szárítunk.

Így 8,3 g cím szerinti izopropil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását R. H. Cundiff és P. C. Markunas módszerével [Anal. Chem., *33,* 1028–1030 (1961)] végezzük.

18. példa

Hialuronsav(HY)-2,6-diklór-benzil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 170 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldunk 620 ml dimetil-szulfoxidban, majd 5,08 g (21,2 mg ekvivalens) 2,6-diklór-benzil-bromidot adunk hozzá, és az oldatot 12 órán át 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott elegyet ezután állandó keverés közben lassan 3500 ml etil-acetátba öntjük. Az ekkor képződött csapadékot leszűrjük, és 4×500 ml etil-acetáttal mossuk; végül vákuumban, 30 °C-on 24 órán át szárítjuk.

Így 9,7 g cím szerinti 2,6-diklór-benzil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását S. Siggia és J. G. Hanna „Quantitative organic analysis via functional groups" című könyvének (4. kiadás, John Wiley and Sons) 169–172. oldalain leírt módszerrel végezzük.

19. példa

Hialuronsav(HY)-4-(terc-butil)-benzil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 170 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldunk 620 ml dimetil-szulfoxidban; hozzáadunk 4,81 g (21,2 mg ekvivalens) 4-(terc-butil)-benzil-bromidot, és az oldatot 12 órán át 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott elegyet ezután állandó keverés közben lassan 3500 ml etil-acetátba öntjük. Csapadék képződik, amelyet leszűrünk, és 4×500 ml etil-acetáttal mosunk, végül vákuumban, 30 °C-on 24 órán keresztül szárítunk.

Így 9,8 g cím szerinti 4-(terc-butil)-benzil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását S. Siggia és J. G. Hanna „Quantitative organic analysis via functional groups" című könyvének (4. kiadás, John Wiley and Sons) 169–172. oldalain leírt módszerrel végezzük.

20. példa

Hialuronsav(HY)-heptadecil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 170 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldunk 620 ml dimetil-szulfoxidban, majd 6,8 g (21,2 mg ekvivalens) heptadecil-bromidot adunk hozzá és az oldatot 12 órán át 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott elegyet ezután állandó keverés közben lassan 3500 ml etil-acetátba öntjük. Csapadék képződik, amelyet leszűrünk, és 4×500 ml etil-acetáttal mosunk, végül vákuumban, 30 °C-on 24 órán keresztül szárítunk.

Így 11 g cím szerinti heptadecil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását S. Siggia és J. G. Hanna „Quantitative organic analysis via functional groups" című könyvének (4. kiadás; John Wiley and Sons) 169–172. oldalain leírtak szerint végezzük.

21. példa

Hialuronsav(HY)-oktadecil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 170 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on 620 ml dimetil-szulfoxiddal oldatba viszünk, majd 7,1 g (21,2 mg ekvivalens) oktadecil-bromidot adunk hozzá és az oldatot 12 órán keresztül 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott reakcióelegyet állandó keverés közben lassan 3500 ml etil-acetáthoz öntjük. A képződő csapadékot leszűrjük, és 4×500 ml etil-acetáttal mossuk, majd végül vákuumban, 30 °C-on 24 órán át szárítjuk.

Így 11 g cím szerinti oktadecil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását S. Siggia és J. G. Hanna „Quantitative organic analysis via functional groups" című könyvének (4. kiadás, John Wiley and Sons) 169–172. oldalain leírt módszerrel végezzük.

22. példa

Hialuronsav(HY)-3-fenil-propil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 170 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on szolubizálunk 620 ml dimetil-szulfoxidban, majd 4,22 g (21,2 mg ekvivalens) 3-fenil-propil-bromidot adunk hozzá, és az oldatot 12 órán keresztül 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott reakcióelegyet állandó keverés közben lassan 3500 ml etil-acetátba öntjük. A keletkezett csapadékot leszűrjük, és 4×500 ml etil-acetáttal mossuk, végül vákuumban, 30 °C-on 24 órán keresztül szárítjuk.

Így 9 g cím szerinti 3-fenil-propil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását S. Siggia és J. G. Hanna „Quantitative organic analysis via functional groups" című könyvének (4. kiadás, John

Wiley and Sons) 169–172. oldalain leírt módszerrel végezzük.

23. példa

Hialuronsav(HY)-3,4,5-trimetoxi-benzil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 170 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldunk 620 ml dimetil-szulfoxidban, majd hozzáadunk 4,6 g (21,2 mg ekvivalens) 3,4,5-trimetoxi-benzil-bromidot, és az oldatot 12 órán keresztül 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott reakcióelegyet állandó keverés közben lassan 3500 ml etil-acetátba öntjük. Csapadék képződik, amelyet leszűrünk, és 4×500 ml etil-acetáttal mosunk, majd végül vákuumban, 30 °C-on 24 órán keresztül szárítunk.

Így 10 g cím szerinti 3,4,5-trimetoxi-benzil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását S. Siggia és J. G. Hanna „Quantitative organic analysis via functional groups" című könyvének (4. kiadás, John Wiley and Sons) 169–172. oldalain leírt módszerrel végezzük.

24. példa

Hialuronsav(HY)-cinnamil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 170 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldunk 620 ml dimetil-szulfoxidban; hozzáadunk 4,2 g (21,2 mg ekvivalens) cinnamil-bromidot adunk hozzá és az oldatot 12 órán keresztül 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott elegyet ezután állandó keverés közben, lassan 3500 ml etil-acetátba öntjük. Az ekkor képződött csapadékot leszűrjük, és mossuk 4×500 ml etil-acetáttal; végül vákuumban, 30 °C-on 24 órán át szárítjuk.

Így 9,3 g cím szerinti cinnamil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását S. Siggia és J. G. Hanna „Quantitative organic analysis via functional groups" című könyvének (4. kiadás, John Wiley and Sons) 169–172. oldalain leírt módszerrel végezzük.

25. példa

Hialuronsav(HY)-decil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 170 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on szolubizálunk 620 ml dimetil-szulfoxidban, majd hozzáadunk 4,7 g (21,2 mg ekvivalens) decil-bromidot, és az oldatot 12 órán keresztül 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott reakcióelegyet állandó keverés közben lassan 3500 ml etil-acetátba öntjük. Csapadék képződik, amelyet leszűrünk, és 4×500 ml etil-acetáttal mosunk, végül vákuumban, 30 °C-on 24 órán át szárítunk.

Így 9,5 g cím szerinti decil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását S. Siggia és J. G. Hanna „Quantitative organic analysis via functional groups" című könyvének (4. kiadás, John Wiley and Sons) 169–172. oldalain leírt módszerrel végezzük.

26. példa

Hialuronsav(HY)-nonil-észter előállítása

Egy monomer egység 20 mg ekvivalensének megfelelő 12,4 g 170 000 molekulatömegű HY-tetrabutil-ammóniumsót 25 °C-on oldunk 620 ml dimetil-szulfoxidban, majd hozzáadunk 4,4 g (21,2 mg ekvivalens) nonil-bromidot, és az oldatot 12 órán át 30 °C-on tartjuk.

Az így kapott reakcióelegyet ezután állandó keverés közben lassan 3500 ml etil-acetátba öntjük. Csapadék képződik, amelyet leszűrünk, és 4×500 ml etil-acetáttal mosunk, végül vákuumban, 30 °C-on 24 órán át szárítunk.

Így 9 g cím szerinti nonil-észtert kapunk. Az észtercsoportok kvantitatív meghatározását S. Siggia és J. G. Hanna „Quantitative organic analysis via functional groups" című könyvének (4. kiadás, John Wiley and Sons) 169–172. oldalain leírt módszerrel végezzük.

Alginsav-észterek

A találmánynál alkalmazható alginsav-észtereket az EPA 0 251 905 A2 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben leírtak szerint állíthatjuk elő úgy, hogy alginsav kvaterner ammóniumsókat előnyösen aprotikus oldószerben, így dialkil-szulfoxidokban, dialkil-karboxamidokban, így különösen rövid szénláncú dialkil-szulfoxidokban, mindenekelőtt dimetil-szulfoxidban, és rövid szénláncú alifás savak rövid szénláncú dialkil-amidjaiban, így N,N-dimetil- vagy N,N-dietil-formamidban vagy dimetil- vagy dietil-acetamidban, valamilyen éterképző ágenssel reagáltatunk. Lehet azonban más oldószereket is használni, amelyek nem mindig aprotikusak, így alkoholokat, étereket, ketonokat, észtereket, különösen alacsony forráspontú alifás vagy heterociklusos alkoholokat és ketonokat, így hexafluor-izopropil-alkoholt és trifluor-etanolt. A reakciót előnyösen 0 °C és 100 °C közötti, különösen 25 °C, és 75 °C közötti hőmérsékleten, például 30 °C-on hajtjuk végre.

Az észterképzést előnyösen úgy végezzük, hogy az említett oldószerek valamelyikében, például dimetil-szulfoxidban oldott, fent említett ammóniumsóhoz részletekben adjuk az észterképző reagenst. Alkilezőszerként használhatjuk a fent említetteket, különösen a halogénezett szénhidrogéneket, például az alkil-halogenideket.

Az előnyös észterező eljárás ezért abból áll, hogy az alginsav valamilyen kvaterner ammóniumsóját szerves oldószerben reagáltatjuk egy A–X általános képletű vegyület sztöchiometrikus mennyiségével, ahol

A jelentése alifás-, aralifás-, cikloalifás-, alifás-cikloalifás- vagy heterociklusos csoport;

X jelentése halogénatom;

és ahol az A–X általános képletű vegyület említett sztöchiometrikus mennyiségét az észterezés kívánt foka határozza meg. Kiindulási kvaterner ammóniumsóként előnyös rövid szénláncú ammónium-tetraalkilátokat al-

kalmazni, ahol az alkilcsoportok szénatomszáma előnyösen 1 és 6 között van. Leginkább a (tetrabutil-ammónium)-alginátokat használjuk. Ezeket a kvaterner ammóniumsókat előállíthatjuk úgy, hogy az alginsav valamilyen fémsóját, előnyösen e fent említettek valamelyikét, különösen a nátrium- és káliumsót, vizes oldatban reagáltatjuk egy szulfonált műgyantának a kvaterner ammóniumbázissal képezett sójával.

Az előzőekben vázolt eljárás egy változata szerint az alginsav megfelelő oldószerben, így dimetil-szulfoxidban szuszpendált kálium- vagy nátriumsóját katalitikus mennyiségű kvaterner ammóniumsó, így tetrabutil-ammónium-jodid jelenlétében reagáltatjuk valamilyen megfelelő alkilezőszerrel. Ez az eljárás lehetővé teszi, hogy az alginsav teljes észtereit kapjuk.

Új észterek előállításához lehetséges bármilyen eredetű alginsavakat használni. Ezeknek a savaknak az előállítását a szakirodalom tárgyalja. Előnyös tisztított alginsavakat használni.

A parciális észterekben sót képezhetünk a szabadon maradt összes karboxicsoporttal vagy azok egy részével, a bázis mennyiségét úgy adagolva, hogy a sóképzés kívánt sztöchiometriai fokát kapjuk. A sóképzés fokát pontosan szabályozva lehetséges széles tartományon belüli különböző disszociációállandójú észtereket kapni, ezáltal biztosítva a kívánt pH-t oldatban vagy „in situ" a terápiás alkalmazás idején.

A találmány szerinti kompozit membránokban különösen az ALAFF 11, az alginsav-benzil-észter, és az ALAFF 7, alginsav-etil-észter használható.

27. példa

HYAFF 11, hialuronsav-benzil-észtert tartalmazó, 40 g/m² tömegű, 0,5 mm vastagságú nemszövött textíliát a következő eljárással állítunk elő (lásd az 1. ábrát):

135 mg/ml koncentrációjú HYAFF 11 dimetil-szulfoxidos oldatot készítünk az (1) tartályban, és onnan fogaskerekes adagoló tápszivattyú (2) segítségével nedves extrudálás céljából egy egyenként 65 μm méretű 3000 lyukas fonófejbe tápláljuk.

A fonalakból álló extrudált tömeg vízmentes etanolt tartalmazó koaguláltató fürdőbe (3) kerül, majd szállítógörgők úgyszintén vízmentes etanolt tartalmazó öblítőfürdőkbe (4 és 5) továbbítják. Az első henger forgásisebesség-viszonyát nullának vesszük, míg a további hengerek sebességi viszonya 1,05. Az öblítőfürdőkön való átjutás után a fonalgombolyagot 45 °C–50 °C hőmérsékletű meleg levegőáram (6) megszárítja, és egy görgővágó (7) 40 mm hosszú szálakra vágja.

Az így kapott száltömeg egy csúszdába jut, amely egy kártoló/keresztirányú hajtogatógépbe (9) vezet, amelyből 1 mm vastag és 40 mg/m² tömegű szövedékként lép ki. A szövedéket azután 80 mg/ml töménységű HYAFF 11 dimetil-szulfoxidos oldattal permetezzük be (11), majd etanolt tartalmazó koagulációs fürdőbe (12), öblítőkamrába (13) és végül szárítókamrába (14) jut.

Az anyag végső vastagsága 0,5 mm. Külső képe a 2. ábrán látható.

28. példa

HYAFF 7, hialuronsav-etil-észtert tartalmazó, 200 g/m² tömegű, 1,5 mm vastag nemszövött textíliát a következő eljárással állítunk elő:

A 27. példában leírt fonó eljárással kapott 3 mm hosszú HYAFF 7 szálakat csúszdán át kártológépbe tápláljuk, amelyből 1,8 mm vastag 200 g/m² tömegű szövedékként lépnek ki. Ezt a szövedéket átvezetjük egy tűs lyuggatógépen (1. ábra, 16, 17 és 18 részlet), amely átalakítja azt 200 g/m² tömegű és 1,5 mm vastag nemszövött textíliává.

29. példa

HYAFF 7 hialuronsav-etil-észter és HYAFF 11 hialuronsav-benzil-észter azonos tömegarányú elegyét tartalmazó, 200 g/m² tömegű és 1,5 mm vastag nemszövött textíliát a következő eljárással állítunk elő:

A 27. példában leírt fonó eljárással kapott 3 mm hosszú HYAFF 7 és HYAFF 11 fonalakat spirális keverőben alaposan összekeverjük. A fonalak elegyét kártológépbe tápláljuk, amelyből 1,8 mm vastag és 200 g/m² tömegű szövedékként lép ki.

A szövedéket tűs lyuggatógépen (needle punching machine) (1. ábra, 16, 17 és 18 részlet) vezetjük át, amely azt átalakítja 1,5 mm vastag és 200 g/m² tömegű nemszövött textíliává, amelyben a két anyag tökéletesen el van keveredve.

30. példa

HYAFF 11, hialuronsav-benzil-észter és HYAFF 11p75 hialuronsav részleges (75%) benzil-észter azonos arányú elegyét tartalmazó, 40 g/m² tömegű és 0,5 mm vastag nemszövött textíliát az alábbi eljárással állítunk elő:

HYAFF 11p75-öt a következő módon állítunk elő: 16,1 nmollal egyenértékű 10 g hialuronsav-tetrabutil-ammóniumsót (molekulatömeg=620,76) oldunk N-metil-pirrolidon:víz (90:10 térfogatarányú elegyben úgy, hogy 400 ml 2,5 tömeg%-os oldatot kapjunk. Az oldatot lehűtjük 10 °C-ra, majd 30 percig tisztított nitrogéngázt buborékoltatunk át rajta. Ezt az oldatot azután 1,49 ml (12,54 mmol) benzil-bromiddal észterezzük. Az oldatot 15–20 °C-on 60 percig enyhén rázzuk.

További tisztítást úgy érünk el, hogy telített nátrium-klorid oldat hozzáadása után etil-acetáttal csapjuk ki, majd etil-acetát:vízmentes etanol (80:20 térfogatarányú) eleggyel mossuk. A szilárd fázist leszűrjük, és vízmentes acetonnal kezeljük. Így 6,8 g terméket kapunk, ami körülbelül 95%-os kitermelésnek felel meg.

Az 1. példában leírt eljárással kapott HYAFF 11 és HYAFF 11p75, 40 mm hosszú szálakat spirális keverőben gondosan összekeverjük.

Az összekevert szálakat kártológépbe tápláljuk, amelyből 1 mm vastag, 40 g/m² tömegű szövedékként lépnek ki. Ezt a szövedéket azután HYAFF 11 80 mg/ml töménységű dimetil-szulfoxidos oldatával permetezzük le (1. ábra, 11 részlet), majd etanolt tartalmazó koaguláltató fürdőbe (12), vizet vagy vizet és 10 és 95 térfogat% közötti mennyiségben etanolt tartalmazó öblítőfürdőbe (13), végül szárítókamrába (14) vezetjük.

Az anyag végső vastagsága 0,5 mm, és a HYAFF 11 és HYAFF 11p75 szálak tökéletesen el vannak keveredve és egymáshoz tapadnak.

31. példa

200 g/m² tömegű, 1,5 mm vastag, vankomicinnel impregnált HYAFF 11 hialuronsav-benzil-észtert tartalmazó nemszövött textíliát az alábbi eljárással állítunk elő:

A 28. példában leírt módon kapott nemszövött textíliát 4 órán keresztül 0,1 mg/ml koncentrációjú vankomicin vizes oldatban áztatjuk, majd melegített rostán való kezelés után a nemszövött textíliát 2 órán keresztül szárítjuk egy szárítószekrényben. Az in vitro kioldódási próbák azt mutatják, hogy a vankomicin az anyagban gyógyászatilag hatásos mennyiségben van jelen.

A találmány szerinti nemszövött textíliák előnyösen alkalmazhatók különböző típusú mikrosebészeti eljárásoknál, így az odontológiában, sztomatológiában, a fül-orr-gégészetben, ortopédiában, idegsebészetben stb., ahol a szervezet által metabolizálható és olyan anyagot szükséges alkalmazni, amely képes megkönnyíteni a lebenyképződést, a nyálkahártyák újbóli hámképződését (reepitelizációját), az átültetett szövetek stabilizációját és az üregek feltöltődését. Az új nemszövött textíliák pufferanyagokként is felhasználhatók az orr és a fül belső részeinek sebészeténél.

Az így leírt találmányról nyilvánvaló lesz, hogy az sok módon variálható. Ezek a változtatások nem tekinthetők a találmány szellemétől és oltalmi körétől való eltávolodásnak, és mindezeket a módosításokat, miként az a szaktudományban járatosak számára nyilvánvaló, a következő igénypontok tárgykörén belül levőnek szánjuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás hialuronsav-észterből vagy hialuronsavból és hialuronsav-észterből, adott esetben természetes, szintetikus vagy félszintetikus polimerrel kombináltan, képzett szálakból álló nemszövött textília előállítására, *azzal jellemezve,* hogy legalább egy hialuronsav-észterből vagy hialuronsavból és hialuronsav-észterből – ahol az észterképző csoport 1–34 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú, telített vagy telítetlen, adott esetben szubsztituált alkil-, 3–34 szénatomos, mono- vagy policiklusos, adott esetben szubsztituált, telített vagy telítetlen cikloalkil-, (1–6 szénatomos alkoxi)-(1–6 szénatomos alkil)-, adott esetben egy vagy több halogénatomot vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoportot hordozó fenilcsoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkil- vagy 2–6 szénatomos alkoxicsoport, és az észter teljes vagy részleges észter – vagy ezek keverékeiből és adott esetben másik természetes, szintetikus vagy félszintetikus polimerből képzett szálakból nemszövött szövedéket készítünk, és

a) a szálképző polimer(ek) vagy más polimer(ek) oldatával kezeljük, és koagulációval rögzítjük; vagy

b) a szövedéket mechanikus kezeléssel rögzítjük;

és kívánt esetben impregnáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy legalább egy hialuronsav-észterből képzünk szálakat.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a kollagén, kollagén és glükóz-amino-glükán valamilyen koprecipitátuma, cellulóz, gélformájú poliszacharidok, félszintetikus polimerszármazékok és szintetikus polimerek által alkotott csoportból választott polimert használunk másik polimerként.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a kitin, kitozán, pektin, pektinsav, agar-agar, agaróz, xantángumi, gellán, alginsav, alginátok, polimannán, poliglükánok, keményítő és természetes gumi által alkotott csoportból választott gélformájú poliszacharidot használunk másik polimerként.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy kémiailag térhálósított kollagén, cellulózszármazékok, alginsavszármazékok, keményítőszármazékok, kitinszármazékok, kitozánszármazékok, gellánszármazékok, xantánszármazékok, pektinszármazékok, pektinsavszármazékok, poliglükánszármazékok, polimannánszármazékok, agar-agar-származékok, agarózszármazékok, természetes gumik származékai és glükóz-amino-glükán-származékok közül választott félszintetikus polimerszármazékot használunk másik polimerként.

6. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy politejsav, poliglikolsav, politejsav és poliglikolsav kopolimerek, politejsav-származékok és poliglikolsav-származékok kopolimerei, polidioxán, polifoszfazán, poliszulfongyanta és poliuretángyanták közül választott szintetikus polimert használunk másik polimerként.

7. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a hialuronsav-észtert önmagában vagy más hialuronsav-észterekkel kombinálva használjuk.

8. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy hialuronsav-észterként hialuronsav-etil-észtert használunk.

9. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy hialuronsav-észterként hialuronsav-benzil-észtert használunk.

10. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy hialuronsav-etil-észter és hialuronsav-benzil-észter keverékéből készítünk nemszövött szövedéket.

11. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy hialuronsav-benzil-észter és hialuronsav részleges benzil-észter keverékéből készítünk nemszövött szövedéket.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy hialuronsav 75%-os részleges benzil-észterét használjuk részleges benzil-észterként.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy olyan nemszövött textíliát készítünk, amelynek tömege 20 g/m² és 500 g/m² közötti, vastagsága 0,2 mm és 5 mm közötti, és amelyben a fonalak átmérője 12 μm és 60 μm közötti, a fonalak hossza 5 mm és 100 mm közötti.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy olyan nemszövött textíliát készítünk, amely-

nek tömege 40 g/m^2, vastagsága 0,5 mm, és amelyben a fonalak átmérője 20 μm, a fonalak hossza 40 mm.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy olyan nemszövött textíliát készítünk, amelynek tömege 200 g/m^2, vastagsága körülbelül 1,5 mm, és amelyben a fonalak átmérője 20 μm és a fonalak hossza 3 mm.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy 0,01 és 10 tömeg% közötti maradék nedvességet tartalmazó nemszövött textíliát készítünk.

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a nemszövött szövedéket a hálót alkotó polimertől eltérő polimer oldatával permetezzük be.

18. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a nemszövött szövedéket tűvel való lyuggatásos kezelésnek vetjük alá.

19. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a nemszövött szövedéket folyadékkal vagy géllel impregnáljuk, és azután megszárítjuk.

20. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy hialuronsavnak egy gyógyászatilag inaktív alkoholból származtatható csoporttal képzett észteréből képzünk szálakat.

21. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy hialuronsavnak egy alifás, aralifás, cikloalifás vagy heterociklusos alkoholból származtatható csoporttal képzett észteréből képzünk szálakat.

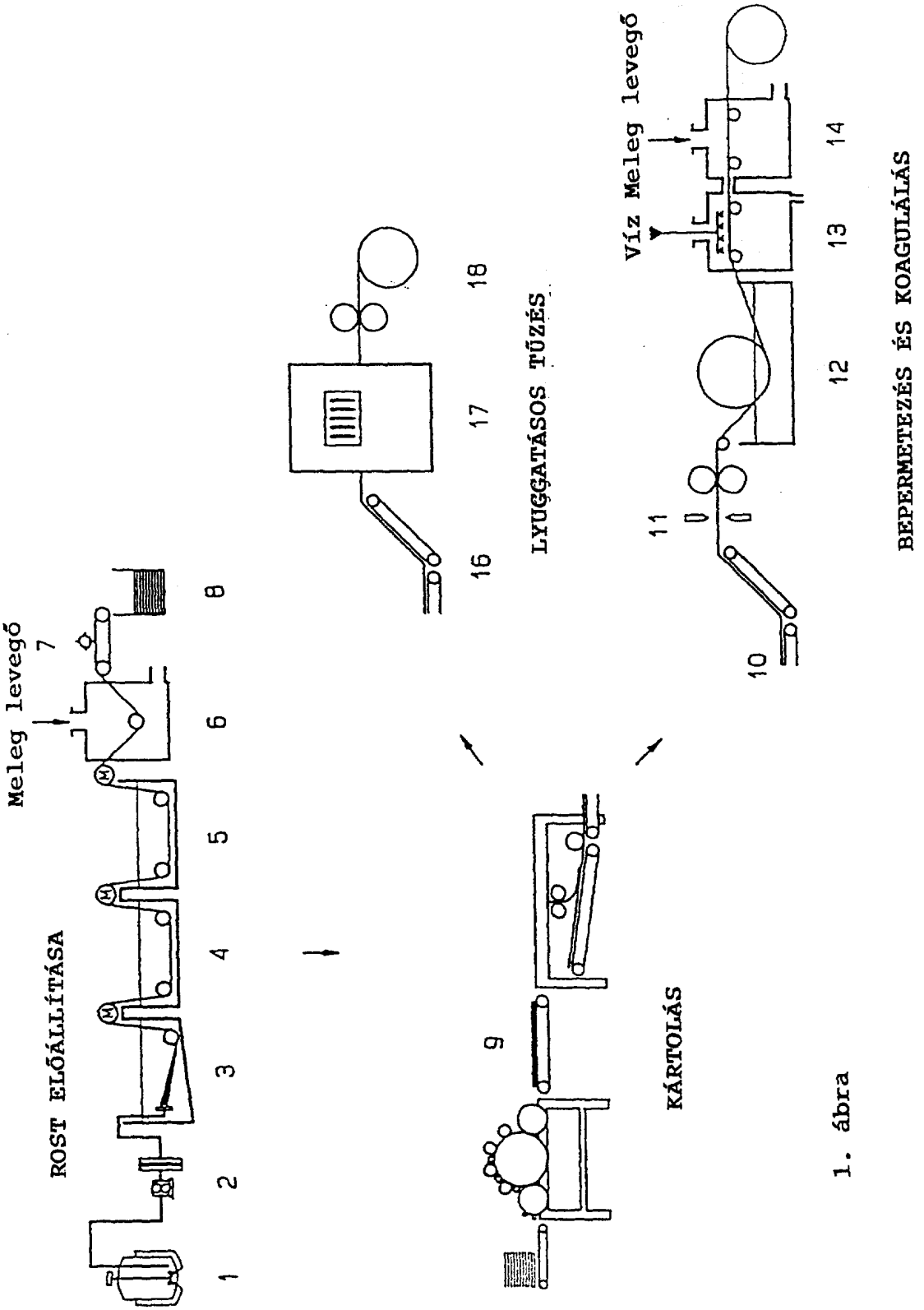
22. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy hialuronsavnak egy gyógyászatilag hatásos alkoholból származtatható csoporttal képzett észteréből képzünk szálakat.

23. Az 1–22. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a sebészetben, bőrgyógyászatban, odontológiában és sztomatológiában, ortopédiában, idegsebészetben vagy fül-orr-gégészetben a bőr kezelésénél alkalmazható nemszövött textíliát állítunk elő.

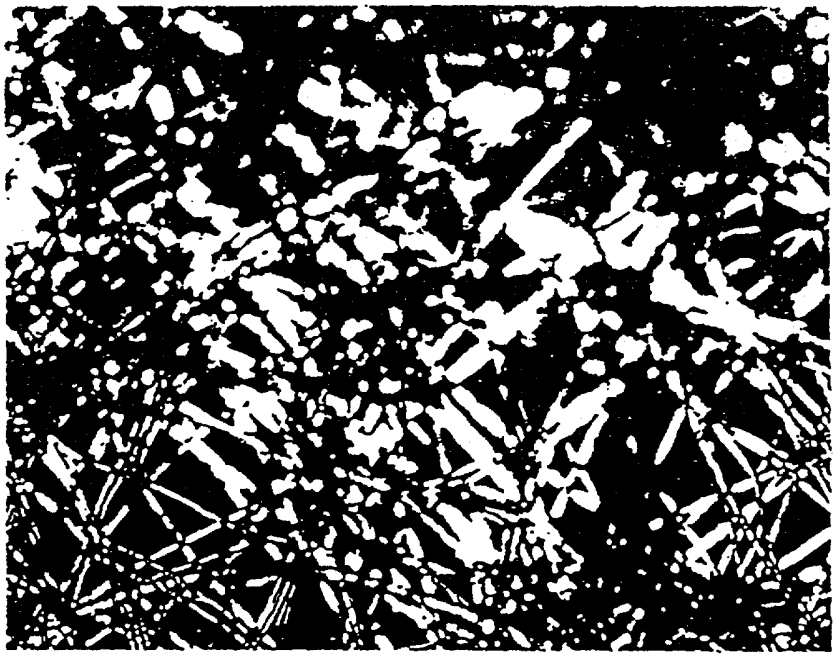
24. Eljárás hialuronsav-észterből, hialuronsavból vagy hialuronsav-észterből, adott esetben természetes, szintetikus vagy félszintetikus polimerrel kombináltan, képzett szálakból vagy ezek keverékeiből álló nemszövött textíliát tartalmazó gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve,* hogy egy 1. igénypont szerinti eljárással előállított nemszövött textíliát gyógyászatilag hatásos oldattal impregnálunk.

25. A 24. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a nemszövött textíliát egy antibiotikum oldatával impregnáljuk.

26. A 25. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a nemszövött textíliát vankomicin oldatával impregnáljuk.


ROST ELŐÁLLÍTÁSA
Meleg levegő
LYUGGATÁSOS TŰZÉS
KÁRTOLÁS
Víz Meleg levegő
BEPERMETEZÉS ÉS KOAGULÁLÁS
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
16
17
18

1. ábra



2. ábra

Kiadja a Magyar Szabadalmi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Törőcsik Zsuzsanna osztályvezető
Windor Bt., Budapest