РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 98863A
(51) A61L 15/28
D04H 1/42

(21) Заявителски № 98863
(22) Заявено на 17.06.1994
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) PD91A000229 (32) 18.12.1991 (33) IT

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 5 | 31.05.1995
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин №
на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
M.U.R.S.T. ITALIAN MINISTRY FOR UNIVERSITIES ANDSCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL RESEARCH , . , ROME , ROME (IT) ;
(72) Изобретател(и):
DORIGATTI , FRANCO . , LAVIS (IT) ; CALLEGARO , LANFRANCO . , PONTE DI BRENTA (IT) ; ROMEO , AURELIO . , ROME (IT) ;
(74) Представител по индустриална собственост:
Фани Владимирова Божинова , 1000 София , п.к.728

(86) № на PCT заявка:
PCT/ EP92/0 / 2957 , 18.12.1992
(87) № и дата на PCT публикация:
93/118 / 03 , 24.06.1993

(54) НЕТЪКАН МАТЕРИАЛ,СЪДЪРЖАЩ ПРОИЗВОДНИ НА ХИАЛУРОНОВА КИСЕЛИНА

(57) Описани са биоматериали, съставени от биоразграждащи се, биосъвместими и биоабсорбиращи се нетъкани материали с приложение в хирургията за направлявана регенерация на тъкани. Нетъканите материали са с ъставени от влакна, включени в свързващо вещество. Както свързващото вещество, така и влакната могат да бъдат съставени от естери на хиалуронова киселина, използвани поотделно или в комбинация, или от естери на хиалуронова киселина в комбинация с естери на алгинова киселина или други полимери.

29 претенции, 2 фигури

BG 98863A

рег. № 98863

НЕТЪКАН МАТЕРИАЛ, СЪДЪРЖАЩ ПРОИЗВОДНИ НА ХИАЛУРОНОВАТА КИСЕЛИНА

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Изобретението се отнася до нетъкан материал, съдържащ производни на хиалуронова киселина, до методи за получаването му и до методи за използуване на споменатия материал за медицински и фармацевтични приложения.

Хиалуроновата киселина е естествен хетерополизахарид, съставен от редуващи се остатъци от D-глюкоронова киселина и N-ацетил-D-глюкозамин. Тя е линеен полимер с молекулно тегло между 50 000 и 13 000 000 в зависимост от източника, от който е получена и използуваните методи за получаване и определяне. В природата се намира в перицелуларни гелове, в основната

субстанция на съединителните тъкани при гръбначните организми, където тя е един от основните компоненти, в синовиалната течност на ставите в стъкловидното тяло на окото, в тъканта на пъпната връв и в гребена на петела.

ПРЕДШЕСТВУВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Известни са специфични фракции от хиалуроновата киселина с определени молекулни тегла, които не притежават възпалително действие и които, следователно, могат да бъдат използувани за стимулиране зарастването на рани, да заместят ендобулбарни течности или които могат да се използуват в терапията при патология на ставите чрез вътрешноставни инжекции, както е описано в Европейска патентна заявка No. 0 138 572, разрешена на заявителите на 25.07.1990.

Известни са също така естери на хиалуроновата киселина, в които всички или някои от карбоксилните групи на киселината са естерифицирани, както и приложението им във фармацевтичната и козметична промишленост и в областта на биоразграждащите се пластмаси, както е описано в патентни на САЩ 4,851,521 и 4,965,353.

Известно е, че хиалуроновата киселина играе съществена роля в процесите на възстановяване на тъканите, специално в първите стадии на гранулацията, чрез стабилизиране коагулационната мрежа и контролиране нейното разграждане, благоприятствувайки възстано-вяването на противовъзпалителните клетки, като полиморфонуклеарните левкоцити и моноцити на мезенхимните клетки, каквито са фибробластите и ендотелните клетки и ориентиране на последващата миграция на епителните клетки.

Известно е, че използуването на разтвори на хиалуроновата киселина може да ускори оздравяването при пациенти, засегнати от рани от залежаване, протриване и изгаряния.

Описана е ролята на хиалуроновата киселина в различните фази, които съставляват процесите на възстановяване на тъканите, чрез конструирането на теоретичен модел от Weigel P.H. et al.: "A model for the role of hyaluronic acid

and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing", J. Theor. Biol., 119: 219, 1986.

Изследванията, насочени към получаването на продукти за прилагане върху кожата, съставени от естери на хиалуроновата киселина, като такива или в смеси с други полимери, са довели до създаването на различните типове продукти. Между тях са тъканите, като например марли с различна дебелина (брой нишки на сантиметър), с различни размери и с нишки с различно дение (теглото за 9000 метра нишка).

Предложени са филми с най-разнообразни дебелини, както е описано в патентите на САЩ 4,851,521 и 4,965,353.

Използването на такива материали за покриване на кожата е ограничено от тяхната твърдост, която се определя повече или по-малко от метода на получаване. Обаче, винаги е проблем, когато материалът трябва да се отлее върху повърхността, която подлежи на покриване.

Друг недостатък при използването на такива материали е тяхната слаба способност за абсорбиране, ако въобще притежават такава, на течности като разтвори на дезинфектиращи средства, антиботици, антисептици, противогъбични средства, протеини или най-общо казано - субстанции за заздравяване на рани, дори когато те не са плътни или вискозни.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Цел на представеното изобретение е да даде пластични нетъкани материали.

Друга цел на представеното изобретение е да даде метод за получаването на такива нетъкани материали.

Нетъканите текстилни материали от представеното изобретение са съставени от естери на хиалуроновата киселина, използувани поотделно или в комбинация един с друг или с други типове полимери. Тези материали са особено меки и могат лесно да бъдат импрегнирани с различни видове течности.

Друга област на приложение на представеното изобретение ще стане ясна от подробното описание и приложените чертежи, дадени по-долу. Обаче, трябва да се разбира, че подробното описание и посочените примери, представляващи предпочетени изпълнения на изобретението, са дадени само илюстративно, защото различни видоизменения и модификации в духа и обсега на изобретението ще бъдат забелязани от специалистите от това подробно описание.

КРАТКО ОПИСАНИЕ НА ЧЕРТЕЖИТЕ

Горната и други цели, особености и предимства на представеното изобретение ще бъдат разбрани по-добре от следващите подробни описания, направени във връзка с придружаващите чертежи, като всичките са дадени само с цел илюстриране, а не ограничаване на представеното изобретение, на които:

Фигура 1 е схематична диаграма, илюстрираща етапите, включени в производството на нетъкания текстилен материал от представеното изобретение.

Фигура 2 показва външния вид на нетъкания текстилен материал, съдържащ бензилов естер на хиалуронова киселина, HYAFF 11, получен в Пример 27.

Следващото подробно описание на изобретението е дадено, за да помогне на специалистите в тази област да изпълнят практически изобретението. Дори и така, даденото по-долу описание не трябва да се схваща като пределна граница на изобретението, тъй като могат да се извършат модификации и вариации в разгледаните изпълнения от всички, които са специалисти в областта, без да се излиза от духа и обсега на действие на представеното откритие.

Съдържанията на всеки един от цитираните литературни източници в представеното изобретение са включени в тяхната цялост.

Целите на представеното изобретение са постигнати чрез нетъкани материали съгласно представеното изобретение, с тегло между около 20 г/м^2 и около 500 г/м^2 и дебелина между около 0,2 мм и около 5 мм. Нетъканият материал може да бъде описан като тъкан, съставена от голямо количество влакна с диаметър вариращ между около 12 и 60 микрометра (мкм) и с дължина между около 5 мм и около 100 мм, свързани посредством химична коагулация или механично, или с помощта на свързващ материал.

Нетъканият материал съдържа естери на хиалуроновата киселина, използувани поотделно или смесени един с друг в различни отношения. Освен това, представените нетъкани материали могат да съдържат смеси от влакна на естери на хиалуроновата киселина с влакна на природни полимери като отношението между тях варира от 1 до 100%, като такива могат да се посочат колаген или съутаени колаген и глюкоаминогликани, целулоза, полизахариди в гелна форма, като хитин, цитозан, пектин или пектинова киселина, агар, агароза, ксантанова смола, гелан, алгинова киселина или алгинати, полиманан или полигликани, нишестета, естествени смоли или влакна, получени от полусинтетични производни на природни полимери, като колаген, омрежен с агенти каквито са алдехидите или техни носители, дикарбонови киселини или халогенидите им, диамини, производни на целулозата, алгинова киселина, нишесте, хиалуронова киселина, хитин или хитозан, гелан, ксантан, пектин или пектинова киселина, полигликани, полиманан, агар, агароза, естествени каучуци, глюкозаминогликани или влакна, получени от синтетични полимери, като полимлечната киселина, полигликолова киселина или съполимери на същите или на техни производни, полидиоксани, полифосфазени, полисулфонови смоли и полиуретанови смоли.

Нетъканите материали от представеното изобретение притежаващи гореспоменатите характеристики могат да бъдат получени от многофиламентна нишка, произведена по обичайните мокри или сухи методи на изпридане и след това нарязани на желани дължини. Масата от влакна се подава в кардираща машина, която я превръща в щапелни влакна. Последните

се подават в напречен лапер, от който се появяват като тъкан със специфично тегло.

Тъканта може да претърпи химична или механична свързваща обработка като накисване в разтворители и последваща коагулация, пробождане с игли, обработка със свързващи агенти от същия или различен материал, от който е изграден нетъкания материал и т.н.

По отношение на механичната свързваща обработка, принципът на армиране на влакнестата тъкан е базиран на оплитане на влакната и на повишаване на триенето им, получено чрез уплътняване на влакнестата тъкан. Влакната се оплитат чрез пробождане на тъканта вертикално със сплъстяващи игли. Тези игли са монтирани на машини и влакнестият материал се подава към игловата машина за пробождане и накрая към структуриращата машина, която извършва повърхностното структуриране.

По отношение на обработките със свързващи агенти, химичната свързваща обработка със свързващи агенти се извършва върху влакнестата тъкан, излизаща от кардиращата машина (Фиг.1, позиция 9). Целта на тази обработка е да се фиксират влакната в техните контактни точки. В случая на нетъкан материал, съставен главно от естери на хиалуроновата киселина, това се постига чрез пулверизиране (11) на влакнестата тъкан, излизаща от кардиращата машина с разтвор на естери на хиалуроновата киселина в, например, диметилсулфоксид (ДМСО). Диметилсулфоксидът, като разтворител на влакната, съставящи тъканта, ги разтваря и ги "затопява" в последващата коагулационна баня (12). Така фиксираната тъкан след това се промива (13) и суши (14).

Коагулационните бани 3 и 15 са от неръждаема стомана и са под формата на обратен тригълник, така че екстрахирания разтварящ материал, който се образува може да се държи в контакт с пресния коагулационен разтворител.

Коагулационният процес е в основни линии екстракционен процес, при който, от разтвор на полимер и разтворител, екстракцията на разтворителя и

втвърдяването на полимера може да бъде осъществено чрез прибавянето на втори разтворител, например етанол, в който първият разтворител, например диметилсулфоксид е разтворим, а полимерът е неразтворим.

Гореописаните обработки имат ефект на фиксиране на влакната едно към друго, така че да се получи структура, съставена от безпорядъчно разположени, струпани влакна, образуващи мек, устойчив материал.

Следователно, представеното изобретение се отнася до нов клас продукти, нетъкани материали, които ще се използуват в областта на медицината/фармацията като кожни покривни средства. Тези материали са напълно или частично биосъвместими и биоабсорбиращи се и са съставени от естери на хиалуроновата киселина, използувани поотделно или смесени един с друг, или с други естествени или синтетични полимери. Тези материали се отличават с мекотата си и способността да абсорбират течности.

Такива нетъкани материали могат да бъдат импрегнирани с, между останалите течности, и с разтвори на антибиотици, антисептични и антимикотични средства или протеини. Терминът "нетъкан материал" обхваща на практика материали, като тъкани, филцове и т.н., съставени от голямо количество влакна, свързани химично или механично помежду си. Материалът има вид на тъкан, въпреки че той не е изтъкан в точния смисъл на думата.

С чисто илюстративна цел, по-долу са описани някои примери за това как може да бъде получен нетъкания материал от представеното изобретение.

Естери на хиалуроновата киселина

Естерите на хиалуроновата киселина, полезни за представеното изобретение са естери на хиалуроновата киселина с алифатни, арилалифатни, циклоалифатни или хетероциклени алкохоли, в които са естерифицирани всички (така наречените "тотални естери") или само част (т.н. "частични естери") от карбоксилните групи на хиалуроновата киселина и соли на частичните естери с метали или с органични основи, биосъвместими или приемливи от фармакологична гледна точка.

Полезните естери включват естери, които произлизат от алкохоли, самите те притежаващи забележимо фармакологично действие. Наситените алкохоли от алифатния ред или прости алкохоли от циклоалифатния ред са също така полезни за представеното изобретение.

В гореспоменатите естери, в които някои от карбоксилните групи остават свободни (т.е. частични естери), те могат да бъдат превърнати в соли с метали или органични основи, каквито са алкалните или алкалоземни метали или с амоняк или азот-съдържащи органични основи.

Повечето от естерите на хиалуроновата киселина ("HY"), за разлика от самата HY, проявяват известна степен на разтворимост в органични разтворители. Тази разтворимост зависи от процента естерифицирани карбоксилни групи и от типа на алкилната група, свързана с карбоксилната. Следователно, едно HY съединение с естерифицирани всички карбоксилни групи, притежава добра разтворимост, при стайна температура, например в диметилсулфоксид (бензиловият естер на HY се разтваря в диметилсулфоксид в степен 200 мг/мл). Повечето от тоталните естери на HY притежават също така, за разлика от самата HY и специално нейните соли, слаба разтворимост във вода и са в основни линии неразтворими във вода. Характеристиките на разтворимост, заедно със забележимите вискоеластични свойства, правят HY естерите особено предпочетени за използването им в многослойните мембрани.

Алкохолите от алифатния ред, които ще се използват като естерифициращи агенти за карбоксилните групи на хиалуроновата киселина за многослойните мембрани, съгласно представеното изобретение, са например тези, с максимум 34 въглеродни атома, които могат да бъдат наситени или ненаситени и които евентуално могат да бъдат заместени с други свободни функционални или функционално- модифицирани групи, като аминна, хидроксилна, алдехидна, кето-група, меркаптанова или карбоксилни групи или от групи, получени от тях, като хидрокарбил или дихидрокарбиламино групи (оттук нататък терминът "хидрокарбил" ще бъде използуван за означаване не

само на едновалентни радикали на въглеводородите като тези от типа C_nH_{2n+1}, но също така и на двувалентни или тривалентни радикали, като "алкилени" C_nH_{2n} или "алкилидени" C_nH_{2n}), етерни или естерни групи, ацетални или кетални групи, тиоетерни или тиоестерни групи и естерифицирани карбоксилни или карбамидни групи и карбамид, заместен с една или повече хидрокарбилни групи, с нитрилна група или с халогени.

От гореспоменатите групи, съдържащи хидрокарбилни радикали, предпочетени са нисшите алифатни радикали, като алкили с максимум 6 въглеродни атома. Такива алкохоли могат също така да бъдат с прекъсната въглеродна верига от някакъв хетероатом, като кислород, азот и сяра. Предпочетени са алкохоли, заместени с една или две от споменатите функционални групи.

Алкохолите от гореспоменатите групи, които са предпочетени за употреба, са тези с максимум 12, а по-специално с 6 въглеродни атома и в които хидрокарбилните атоми в гореспоменатите амино, етерни, естерни, тиоетерни, тиоестерни, ацетални и кетални групи представляват алкилови групи с максимум 4 въглеродни атома, а също така в естерифицираните карбоксилни или заместени карбамидни групи, хидрокарбилните групи са алкили със същия брой въглеродни атома и в които амино или карбамидните групи могат да бъдат алкиленамино или алкиленкарбамидни групи с максимум 8 въглеродни атома. От тези алкохоли, специално предпочетени са наситените и ненаситени алкохоли, като метилов, етилов, пропилов и изопропилов алкохол, n-бутилов алкохол, изобутилов алкохол, третичен бутилов алкохол, амил-, пентил-, хексил-, октил-, нонил- и додецилов алкохол, преди всичко тези с линейна въглеродна верига, като нормален октил- и додецилалкохол. От заместените алкохоли от тази група, са полезни двувалентните алкохоли, като етиленгликол, пропиленгликол и бутиленгликол, тривалентните алкохоли като глицерин, алдехидалкохоли като тартронов алкохол, карбоксилирани алкохоли като млечните киселини, например, гликоловата киселина, маловата киселина, виненитe киселини, лимонена киселина, аминоалкохолите, като нормален

аминоалкохол, аминопропанол, нормален аминобутанол и техните диметилирани и диетилирани производни в аминогрупата, холин, пиролидинилетанол, пиперидинилетанол, пиперазинеилетанол и съответните производни на нормалния пропил или нормалния бутилалкохол, монотиоетиленгликол или неговите алкилови производни, като етиловите производни в мекраптановата функционална група.

От висшите наситени алифатни алкохоли предпочетени са цетилов и мерицилов алкохол, но за целта на представеното изобретение от особена важност са висшите ненаситени алкохоли с една или две двойни връзки, особено тези, съдържащи се в много от етеричните масла с афинитет към терпена, като цитронелол, гераниол, нерол, неролидол, линалол, фарнезол, фитол. От ненаситените нисши алкохоли от значение е да се имат предвид алилалкохол и пропаргилалкохол. От арил-алифатните алкохоли за предпочитане са тези само с един бензолов остатък и тези, в които алифатната верига е с максимум 4 въглеродни атома и в които бензолният остатък може да се замести с между 1 и 3 метилови групи или хидроксилни групи или с халогенни атоми, специално с хлор, бром и йод и в които алифатната верига може да се замести с една или повече функционални групи, избрани от групата, съдържаща свободни аминогрупи или моно- или диметилирани или от пиролидинови или пиперидинови групи. От тези алкохоли най-предпочетените са бензилалкохол и фенетилалкохол.

Алкохолите от циклоалифатния или алифатния-циклоалифатен ред могат да бъдат получени от моно- или полициклени въглеводороди, могат да притежават препоръчително максимум 34 въглеродни атома, могат да бъдат незаместени и могат да съдържат един или повече заместители, като тези, споменати по-горе за алифатните алкохоли. От алкохолите, получени от циклични монопръстенни въглеводороди, предпочетени са тези с максимум 12 въглеродни атома, пръстени с препоръчителен брой въглеродни атома между 5 и 7, които могат да заместени, например с между една и три по-нисши алкилови групи, като метил, етил, пропил или изопропил. Като най-

предпочетени специфични алкохоли от тази група са следните: циклохексанол, циклохександиол, 1,2,3-циклохексантриол и 1,3,5-циклохексантриол (флороглуцитол), инозитол, и алкохолите, които са произлезли от р-метан, такива като карвоментол, ментол и α–γ-терпинеол, 1-терпинеол, 4-терпинеол и пиперитол или смес от тези алкохоли, известни като "терпинеол", 1,4- и 1,8-терпин. От алкохолите, които са произлезли от въглеводороди с кондензирани ядра, такива като туян, пинан или камфан, предпочетени са следните: туянол, сабинол, пинол хидрат, D и L-борнеол и D и L-изоборнеол.

Алифатно-циклоалифатните полициклени алкохоли, които ще се използуват за естери в представеното изобретение, са стероли, холеви киселини и стероиди, като полови хормони и техните синтетични аналози, специално кортикостероиди и техните производни. Следователно, възможно е да се използуват: холестерол, дихидрохолестерол, епидихидрохолестерол, копростанол, епикопростанол, ситостерол, стигмастерол, ергостерол, холева киселина, деоксихолева киселина, литохолева киселина, естриол, естрадиол, еквиленин, еквилин и техните алкилирани производни, както и техните етинилови или пропинилови производни на 17 място, като 17α-етинил-естрадиол или 7α-метил-17α-етинил-естрадиол, прегненолон, прегнандиол, тестостерон и неговите производни, като 17α-метилтестостерон, 1,2-дехидротестостерон и 17α-метил-1,2-дехидротестостерон, алкинилираните производни на място 17 на тестостерона и на 1,2-дехидротестостерона, като 17α-етинилтестостерон, 17α-пропинилтестостерон, норгестрел, хидроксипрогестерон, кортикостерон, деоксикортикостерон, 19-нортестостерон, 19-нор-17α-метилтестостерон и 19-нор-17α-етинилтестостерон, антихормони като ципротерон, кортизон, хидрокортизон, преднизон, преднизолон, флуорокортизон, дексаметазон, бетаметазон, параметазон, флуметазон, флуоцинолон, флуоцинолон, флупреднилиден, клобетазол, беклометазон, алдостерон, деоксикортикостерон, алфаксолон, алфадолон и боластерон. Като естерифициращи компоненти за естерите на представеното изобретение, са от полза следните съединения: генини (агликони) на кардиоактивните гликозиди, като

дигитоксигенин, гитоксигенин, дигоксигенин, строфантинидин, тигогенин и сапонини.

Други алкохоли, които ще се използуват в представеното изобретение са витемини, като аксерофтол, витамини D_2 и D_3, аневрин, лактофлавин, аскорбинова киселина, рибофлавин, тиамин и пантотенова киселина.

От хетероцикленитe киселини, следните могат да бъдат разгледани като производни на гореспоменатите циклоалифатни или алифатно-циклоалифатни алкохоли, ако техните линейни или циклични вериги са прекъснати от един или повече, например между един и три хетероатома, подбрани примерно от от групата, съставена от -O-, -S-, -N- и -NH- и в тези съединения могат да бъдат налице една или повече ненаситени връзки, например двойни връзки, по-специално между една и три, като по този начин се включват и хетероциклени съединения с ароматни структури. Като примери могат да бъдат посочени следните съединения: фурфурилов алкохол, алкалоиди и производните им, като атропин, скополамин, цинхонин, 1а-цинхонидин, хинин, морфин, кодеин, налорфин, N-бутил-скополамониев бромид, аймалин, фенилетил-амини, като ефедрин, изопротеренол, епинефрин; фенотиазинови лекарства, като перфеназин, пипотиазин, карфеназин, хомофеназин, ацетофеназин, флуофеназин и N-хидроксиетилпрометазин хлорид; тиоксантенови лекарства като флупентиксол и клопентиксол; антиконвулсанти, като мепрофендиол антипсихотични като опипрамол; антиеметични, като оксипендил; аналгетични, като карбетидин, феноперидин и метадол; хипнотични, като етодроксизин, анорексични, като бензидрол и дифеметоксидин; слаби транквилизатори като хидроксизин; мускулни релаксанти, като цинамедрин, дифилин, мефенизин, метокарбамол, хлорфенезин, 2,2-диетил-1,3-пропандиол, гайфенезин, хидрециламид; коронарни съдоразширяващи средства, като дипидамол и оксифедрин; адренергични блокиращи средства, като пропанолол, тимолол, пиндолол, бупранолол, атенолол, метропролол, практолол; антинеопластични средства, като 6-азауридин, цитарабин, флуоксиридин; антибиотици, като хлорамфеникол, тиамфеникол, еритромицин, олеандомицин, линкомицин;

антивирусни средства, като идоксуридин; периферни съдоразширители като изоникотинилов алкохол; карбонови анхидразни инхибитори като сулокарбилат; антиастматични и противовъзпалителни средства, като тиарамид; сулфамиди, като 2-р-сулфанилонов етанол.

В някои случаи от интерес могат да бъдат естери на хиалуроновата киселина, в които естерните групи са произлезли от две или повече терапевтично активни хидроксилни субстанции и естествено, могат да се получат всички възможни варианти. От специален интерес са субстанциите, в които са застъпени два типа различни естерни групи, произлизащи от лекарства с хидроксилен характер и в които останалите хидроксилни групи са свободни, превърнати в сол с метали или с основа, като е възможно също така и самите основи да са терапевтично активни, например, със същата или подобна активност както тази на естерифициращия компонент. По-точно, възможно е да се получат естери на хиалуроновата киселина, произлизащи от една страна от противовъзпалителен стероид, като един от тези, споменати по-горе, а от друга - от витамин, алкалоид или антибиотик, като един от споменатите по-горе.

Метод за получаване на естери на хиалуроновата киселина съгласно изобретението

Метод А:

Естерите на хилуроновата киселина могат да бъдат получени по известни методи за естерифициране на карбоновите киселини, например чрез обработка на свободна хиалуронова киселина с желаните алкохоли в присъствието на катализиращи вещества, като силни неорганични киселини или йонообменни агенти от киселинен тип или с естерифициращ агент, способен да въведе желания алкохолен остатък, в присъствието на неорганични или органични основи. Като естерифициращи агенти е възможно да се използуват тези, познати от литературата, като особено подходящи са естерите на различни неорганични или органични сулфонови киселини, като

хидрациди, т.е. хидрокарбилни халогениди, като метил- или етилйодид или неутрални сулфати или хидрокарбилни киселини, алфати, карбонати, силикати, фосфити или хидрокарбил сулфонати, като метилбензол или р-толуол-сулфонат или метил- или етил хлорсулфонат. Реакцията може да се извърши в подходящ разтворител, например алкохол, за предпочитане такъв, отговарящ на алкиловата група, която ще се въведе в карбоксилната група. Но реакцията може също така да се извърши и в неполярни разтворители, каквито са кетоните, етерите или диоксана или в апротонни разтворители, като диметилсулфоксид. Като основа е възможно да се използува например хидроокис на алкален, алкалоземен метал или магнезий, както и сребърен окис или основна сол на един от тези метали, като карбонат и, от органичните основи - третична азотна база, като например пиридин или колидин. Вместо основа е възможно също така да се използува йонообменна смола от основен тип.

Друг метод за естерифициране използува метални соли или соли с органични азотни бази, например, амониева основа или заместени амониеви соли. За предпочитане е да се използуват солите на алкални или алкалоземни метали, но могат да бъдат използувани и солите на други метали. Естерифициращите агенти в този случай са също така онези, споменати по-горе и същото се отнася до разтворителите. За предпочитане е да се използуват апротонни разтворители, например диметилсулфоксид и диметилформамид.

В получените, съгласно тази процедура или съгласно някоя друга процедура, описана по-нататък, естери, свободните карбоксилни групи на частичните естери могат да бъдат превърнати в сол, ако е желателно, по известни "per se" методи.

Метод Б:

Хиалуроновите естери могат да бъдат получени също така по метод, който се състои в обработка на кватернерна амониева сол на хиалуроновата

киселина с естерифициращ агент, за предпочитане в апротонен органичен разтворител.

Като органични разтворители е препоръчително да се използуват апротонни разтворители, като диалкилсулфоксиди, диалкилкарбоксамиди, като особено специални са диалкилсулфоксиди с нисш алкил, специално диметилсулфоксид и нисш алкил-диалкиламиди на нисши алифатни киселини, като диметил- или диетилформамид или диметил или диетилацетамид.

Обаче, трябва да се разглеждат и други разтворители, които не са винаги апротонни, като алкохоли, етери, кетони, естери, специално алифатни или хетероциклени алкохоли и кетони с ниска точка на кипене, като хексафлуороизопропанол, трифлуороетанол и N-метилпиролидон.

Реакцията се извършва, за предпочитане в температурния интервал между около 0°C и 100°C, специално между около 25°C и 75°C, например при около 30°C.

Естерифицирането се провежда, за предпочитане, чрез прибавянето на порции на естерифициращ агент към гореспоменатата амониева сол в един от гореспоменатите разтворители, например диметилсулфоксид.

Като алкилиращи агенти е възможно да се използуват тези, споменати по-горе, специално хидрокарбилни халогени, например алкил халогени. Като изходящи кватернерни амониеви соли е за предпочитане да се използуват нисши амониеви тетраалкилати, като алкилните групи е препоръчително да бъдат между 1 и 6 въглероден атом. Най-често е използуван тетрабутиламониев хиалуронат. Тези кватернерни амониеви соли е възможно да се получат чрез взаимодействие на метална сол на хиалуроновата киселина, за предпочитане една от тези, споменати по-горе, специално натриева или калиева сол, във воден разтвор с превърната в сол сулфонова смола с кватернерна амониева основа.

Вариант на описаната по-горе процедура се състои в реакция на калиева сол на хиалуронова киселина, разтворена в подходящ разтворител, като диметилсулфоксид, с подходящ алкилиращ агент, в присъствието на

каталитично действуващи количества от кватернерна амониева сол, като тетрабутиламониев йодид.

За получаването на естери на хиалуроновата киселина е възможно да се използуват хиалуронови киселини от всякакъв произход, като например, киселините екстрахирани от гореспоменатите изходни материали, например от гребен на петел. Получаването на тези киселини е описано в литературата: препоръчително е да се използуват пречистени хиалуронови киселини. Използуват се специално хиалуронови киселини включващи молекулни фракции от интегрални киселини, получени директно чрез екстракция на органичните материали с молекулни тегла, вариращи в широк интервал, например от около 90% - 80% (Мол. тегло = 11,7 - 10,4 млн) до 0,2% (Мол. тегло = 30 000) от молекулното тегло на интегралната киселина, притежаваща молекулно тегло 13 милиона, за предпочитане между 5% и 0,2%. Такива фракции могат да бъдат получени по различни методи, описани в литературата, като хидролиза, окисление, ензимни или физични процедури, като механични или радиационни методи. По време на процедурите, описани в литературата често се получават първични екстракти (например, вижте статията на Balazs et al., публикувана в "Cosmetics & Toiletries"). Разделянето и пречистването на получените молекулярни фракции се извършва по известни техники, например чрез филтруване през молекулно сито.

В допълнение, полезни са пречистени фракции, които могат да се получат от хиалуронова киселина, като например тези, описани в Европейска патентна публикация No. 0138572.

Получаването на соли на хиалуроновата киселина с горепосочените метали за приготвяне на изходните соли за специалната процедура за естерификация, се извършва по известни начини, например при реакция между хиалуронова киселина със стехиометрично изчислено количество алкални хидоокиси или с основните соли на тези метали като карбонати или бикарбонати.

В частичните естери е възможно да се превърнат в сол всички останали карбоксилни групи или само част от тях, като се дозират количествата основа, така че да се получи желаната стехиометрична степен на образуване на сол. С правилната степен на превръщане в сол е възможно да се получат естери с широк диапазон от различни дисоциационни константи, които следователно ще бъдат в състояние да дадат желаното pH в разтвор или "in situ" по време на приложението им в терапията.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Дадените по-долу примери обясняват получаването на естери на хиалуроновата киселина, полезни за многослойните мембрани от представеното изобретение.

ПРИМЕР 1 - Получаване на (частичен) пропилов естер на хиалуронова киселина (HY)

- 50% естерифицирани карбоксилни групи

- 50% превърнати в сол карбоксилни групи (Na)

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 170 000, отговарящи на 20 мола мономер са разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°C, прибавят се 1,8 г (10,6 мола) пропилйодид и полученият разтвор се поддържа при температура 30°C в продължение на 12 часа.

Прибавя се разтвор, съдържащ 62 мл вода и 9 г натриев хлорид и получената смес се излива бавно в 3 500 мл ацетон при постоянно разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива трикратно с 500 мл ацетон/вода 5:1 и трикратно с ацетон и накрая се суши под вакуум в продължение на осем часа при 30°C.

След това продуктът се разтваря в 550 мл вода, съдържаща 1% натриев хлорид и разтворът се излива бавно в 3 000 мл ацетон при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и се промива двукратно с 500 мл ацетон/вода (5:1) и трикратно с с 500 мл ацетон и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°C. Получават се 7,9 г частичен

пропилов естер от заглавието. Извършено е количественото определяне на естерните групи, като се използува метода на R.H. Cundiff and P.C. Markunas [Anal. Chem. 33, 1028-1030. (1961)].

ПРИМЕР 2 - Получаване на (частичен) изопропилов естер на хиалуронова киселина (HY) - 50% естерифицирани карбоксилни групи - 50% превърнати в сол карбоксилни групи (Na)

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 160 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°C, прибавят се 1,8 г (10,6 мола) изопропилйодид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°C.

Прибавя се разтвор, съдържащ 62 мл вода и 9 г натриев хлорид и получената смес се излива бавно в 3 500 мл ацетон при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива трикратно с 500 мл ацетон/вода (5:1), трикратно с ацетон и накрая се суши под вакуум в продължение на 8 часа при 30°C.

След това продуктът се разтваря в 550 мл вода, съдържаща 1% натриев хлорид и разтворът се излива бавно в 3 000 мл ацетон при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива двукратно с 500 мл ацетон/вода (5:1) и трикратно с 500 мл ацетон, накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°C.

Получават се 7,8 г частичен изопропилов естер - съединението от заглавието. Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода на R.H. Cundiff and P.C. Markunas [Anal.Chem. 33, 1028-1030 (1961)].

ПРИМЕР 3 - Получаване на (частичен) етилов естер на хиалуроновата киселина - 75% естерифицирани карбоксилни групи - 25% превърнати в сол карбоксилни групи (Na)

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуроновата киселина с молекулно тегло 250 000, отговарящо на 20 мола от мономера се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°C, прибавят се 2,5 г (15,9 мола) етилйодид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°C.

Прибавя се разтвор, съдържащ 62 мл вода и 9 г натриев хлорид и получената смес се излива бавно в 3 500 мл ацетон при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива трикратно с 500 мл ацетон/вода (5:1), трикратно с ацетон и накрая се суши под вакуум в продължение на 8 часа при 30°C.

След това продуктът се разтваря в 550 мл вода, съдържаща 1% натриев хлорид и разтворът се излива бавно в 3 000 мл ацетон при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива двукратно с 500 мл ацетон/вода (5:1) и трикратно с 500 мл ацетон, накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°C.

Получават се 7,9 г частичен изопропилов естер - съединението от заглавието. Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода на R.H. Cundiff and P.C. Markunas [Anal.Chem. 33, 1028-1030 (1961)].

ПРИМЕР 4 - Получаване на (частичен) метилов естер на хиалуроновата киселина - 75% естерифицирани карбоксилни групи - 25% превърнати в сол карбоксилни групи

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 80 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°C, прибавят се 2,26 г (15,9 мола) метилйодид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°C.

Прибавя се разтвор съдържащ 62 мл вода и 9 г натриев хлорид и получената смес се излива бавно в 3 500 мл ацетон при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива трикратно с 500 мл ацетон/вода (5:1), трикратно с ацетон и накрая се суши под вакуум в продължение на 8 часа при 30°C.

След това продуктът се разтваря в 550 мл вода, съдържаща 1% натриев хлорид и разтворът се излива бавно в 3 000 мл ацетон при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива двукратно с 500 мл ацетон/вода (5:1) и трикратно с 500 мл ацетон, накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°C.

Получават се 7,8 г частичен изопропилов естер - продукта от заглавието. Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода на R.H. Cundiff and P.C. Markunas [Anal.Chem. 33, 1028-1030 (1961)].

ПРИМЕР 5 - Получаване на метилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 120 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°С, прибавят се 3 г (21,2 мола) метилйодид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°С.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°С.

Получават се 8 г етилов естер - продукта от заглавието. Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода на R.H. Cundiff and P.C. Markunas [Anal.Chem. 33, 1028-1030 (1961)].

ПРИМЕР 6 - Получаване на етилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 85 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°С, прибавят се 3,3 г (21,2 мола) етилйодид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°С.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°С.

Получават се 8 г етилов естер - продукта от заглавието. Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода на R.H. Cundiff and P.C. Markunas [Anal.Chem. 33, 1028-1030 (1961)].

ПРИМЕР 7 - Получаване на пропилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 170 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°С, прибавят се 3,6 г (21,2 мола) пропилйодид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°С.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°С.

Получават се 8,3 г пропилов естер - съединението от заглавието. Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода на R.H. Cundiff and P.C. Markunas [Anal.Chem. 33, 1028-1030 (1961)].

ПРИМЕР 8 - Получаване на (частичен) бутилов естер на хиалуронова киселина - 50% естерифицирани карбоксилни групи - 50% превърнати в сол карбоксилни групи (Na)

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 620 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°С, прибавят се 1,95 г (10,6 мола) n-бутилйодид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°С.

Прибавя се разтвор, съдържащ 62 мл вода и 9 г натриев хлорид и получената смес се излива бавно в 3 500 мл ацетон при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива трикратно с 500 мл ацетон/вода (5:1), трикратно с ацетон и накрая се суши под вакуум в продължение на 8 часа при 30°С.

След това продуктът се разтваря в 550 мл вода, съдържаща 1% натриев хлорид и разтворът се излива бавно в 3 000 мл ацетон при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива двукратно с 500 мл ацетон/вода (5:1) и трикратно с 500 мл ацетон, накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°С.

Получават се 8 г частичен бутиловлов естер - съединението от заглавието. Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода на R.H. Cundiff and P.C. Markunas [Anal.Chem. 33, 1028-1030 (1961)].

ПРИМЕР 9 - Получаване на (частичен) етокси-карбонилметилов естер на хиалуроновата киселина - 75% естерифицирани карбоксилни групи - 25% - превърнати в сол карбоксилни групи

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 180 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°C, прибавят се 2 г (15 мола) тетрабутиламониев йодид и 1,84 г (15 мола) етил-хлорацетат и полученият разтвор се поддържа в продължение на 24 часа при 30°C.

Прибавя се разтвор, съдържащ 62 мл вода и 9 г натриев хлорид и получената смес се излива бавно в 3 500 мл ацетон при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива трикратно с 500 мл ацетон/вода (5:1), трикратно с ацетон и накрая се суши под вакуум в продължение на 8 часа при 30°C.

След това продуктът се разтваря в 550 мл вода, съдържаща 1% натриев хлорид и разтворът се излива бавно в 3 000 мл ацетон при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива двукратно с 500 мл ацетон/вода (5:1) и трикратно с 500 мл ацетон, накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°C.

Получават се 10 г етоксикарбонил метилов естер - съединението от заглавието.

Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода на R.H. Cundiff and P.C. Markunas [Anal.Chem. 33, 1028-1030 (1961)].

ПРИМЕР 10 - Получаване на n-пентилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 620 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл

диметилсулфоксид при 25°С, прибавят се 3,8 г (25 мола) n-пентилбромид и 0,2 г тетрабутил-амониев йодид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°С.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°С.

Получават се 8,7 г n-пентилов естер - съединението от заглавието.

Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода, описан на страници 169-172 от Siggia S. & Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition, John Wiley and Sons.

ПРИМЕР 11 - Получаване на изопентилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 170 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°С, прибавят се 3,8 г (25 мола) изопентилбромид и 0,2 г тетрабутил-амониев йодид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°С.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°С.

Получават се 8,6 г изопентилов естер - съединението от заглавието.

Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода, описан на страници 169-172 от Siggia S. & Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition, John Wiley and Sons.

ПРИМЕР 12 - Получаване на бензилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 170 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°С, прибавят се 4,5 г (25 мола) бензилбромид и 0,2 г тетрабутил-амониев йодид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°С.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°С.

Получават се 9 г бензилов естер - съединението от заглавието.

Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода, описан на страници 169-172 от Siggia S. & Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition, John Wiley and Sons.

ПРИМЕР 13 - Получаване на бета-фенилетилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 125 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°С, прибавят се 4,6 г (25 мола) 2-бромоетилбензол и 185 мг тетрабутиламониев йодид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°С.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°С.

Получават се 9,1 г бета-фенилетилов естер - съединението от заглавието.

Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода, описан на страници 169-172 от Siggia S. & Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition, John Wiley and Sons.

ПРИМЕР 14 - Получаване на бензилов естер на хиалуроновата киселина

3 г калиева сол на хиалуроновата киселина с молекулно тегло 162 000 се суспендират в 200 мл диметилсулфоксид, прибавят се 120 мг тетрабутиламониев йодид и 2,4 г бензилбромид.

Суспенсията се разбърква в продължение на 48 часа при 30°С. Получената смес се излива бавно в 1 000 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и се промива четирикратно с 150 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°С.

Получават се 3,1 г бензилов естер - съединението от заглавието. Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода, описан на страници 169-172 от Siggia S. & Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition, John Wiley and Sons.

ПРИМЕР 15 - Получаване на (частичен пропилов) естер на хиалуроновата киселина - 85% естерифицирани карбоксилни групи - 15% превърнати в сол карбоксилни групи.

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 165 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°С, прибавят се 2,9 г (17 мола) пропилйодид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°С.

Прибавя се разтвор, съдържащ 62 мл вода и 9 г натриев хлорид и получената смес се излива бавно в 3 500 мл ацетон при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива трикратно с 500 мл ацетон/вода (5:1), трикратно с ацетон и накрая се суши под вакуум в продължение на 8 часа при 30°С.

След това продуктът се разтваря в 550 мл вода, съдържаща 1% натриев хлорид и разтворът се излива бавно в 3 000 мл ацетон при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива двукратно с 500 мл ацетон/вода (5:1) и трикратно с 500 мл ацетон, накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°C.

Получават се 8 г частичен пропилов естер - съединението от заглавието.

Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода на R.H. Cundiff and P.C. Markunas [Anal.Chem. 33, 1028-1030 (1961)].

ПРИМЕР 16 - Получаване на n-октилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 170 000, отговарящо на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°C, прибавят се 4,1 г (21,2 мола) 1-бромоктан и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°C.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и се промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°C. Получават се 9,3 г октилов естер - съединението от заглавието.

Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода, описан на страници 169-172 от Siggia S. & Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition, John Wiley and Sons.

ПРИМЕР 17 - Получаване на изопропилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 170 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°C, прибавят се 2,6 г (21,2 мола) изопропилбромид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°C.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°С. Получават се 8,3 г изопропилов естер - съединението от заглавието.

Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода на R.H. Cundiff and P.C. Markunas [Anal.Chem. 33, 1028-1030 (1961)].

ПРИМЕР 18 - Получаване на 2,6-дихлорбензилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 170 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°С, прибавят се 5,08 г (21,2 мола) 2,6-дихлохбензилбромид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°С.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°С. Получават се 9,8 г 2,6-дихлорбензилов естер - съединението от заглавието.

Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода, описан на страници 169-172 от Siggia S. & Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition, John Wiley and Sons.

ПРИМЕР 19 - Получаване на 4-трет-бутилбензилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 170 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°С, прибавят се 4,81г (21,2 мола) 4-трет-бутилбензилов бромид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°С.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°С. Получават се 9,8 г 4-трет-бутилбензилов естер - съединението от заглавието.

Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода, описан на страници 169-172 от Siggia S. & Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition, John Wiley and Sons.

ПРИМЕР 20 - Получаване на хептадецилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 170 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°С, прибавят се 6,8 г (21,2 мола) хептадецилбромид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°С.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°С. Получават се 11 г хептадецилов естер - съединението от заглавието.

Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода, описан на страници 169-172 от Siggia S. & Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition, John Wiley and Sons.

ПРИМЕР 21 - Получаване на октадецилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 170 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°С, прибавят се 7,1 г (21,2 мола) октадецилбромид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°С.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°С. Получават се 11 г октадецилов естер - съединението от заглавието.

Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода, описан на страници 169-172 от Siggia S. & Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition, John Wiley and Sons.

ПРИМЕР 22 - Получаване на 3-фенилпропилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 170 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°С, прибавят се 4,22 г (21,2 мола 3-фенилпропил-бромид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°С.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°С. Получават се 9 г 3-фенилпропилов естер - съединението от заглавието.

Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода, описан на страници 169-172 от Siggia S. & Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition, John Wiley and Sons.

ПРИМЕР 23 - Получаване на 3,4,5-триметокси-бензилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 170 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°С, прибавят се 4,6 г (21,2 мола) 3,4,5-триметокси-

бензилхлорид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°C.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°C. Получават се 10 г 3,4,5-триметоксибензилов естер - съединението от заглавието.

Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода, описан на страници 169-172 от Siggia S. & Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition, John Wiley and Sons.

ПРИМЕР 24 - Получаване на цинамилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 170 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°C, прибавят се 4,2 г (21,2 мола) цинамилбромид и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°C.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°C. Получават се 9,3 г цинамилов естер - съединението от заглавието.

Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода, описан на страници 169-172 от Siggia S. & Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition, John Wiley and Sons.

ПРИМЕР 25 - Получаване на децилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 170 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл

диметилсулфоксид при 25°С, прибавят се 4,7 г (21,2 мола) 1-бромодекан и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°С.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накраая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°С. Получават се 9,5 г децилов естер - съединението от заглавието.

Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода, описан на страници 169-172 от Siggia S. & Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition, John Wiley and Sons.

ПРИМЕР 26 - Получаване на нонилов естер на хиалуроновата киселина

12,4 г тетрабутиламониева сол на хиалуронова киселина с молекулно тегло 170 000, отговарящи на 20 мола мономер се разтварят в 620 мл диметилсулфоксид при 25°С, прибавят се 4,4 г (21,2 мола) 1-бромононан и полученият разтвор се поддържа в продължение на 12 часа при 30°С.

Получената смес се излива бавно в 3 500 мл етилацетат при непрекъснато разбъркване. Образува се утайка, която се филтрува и промива четирикратно с 500 мл етилацетат и накрая се суши под вакуум в продължение на 24 часа при 30°С. Получават се 9 г нонилов естер - съединението от заглавието.

Извършено е количествено определяне на естерните групи, като е използуван метода, описан на страници 169-172 от Siggia S. & Hanna J.G. "Quantitative organic analysis via functional groups" 4th Edition, John Wiley and Sons.

Естери на алгиновата киселина

Естерите на алгиновата киселина, които могат да бъдат използувани в представеното изобретение могат да бъдат получени по метода, описан в EPA 0 251 905 A2, като се излезе от кватернерни амониеви соли на алгиновата

киселина с естерифициращ агент, за предпочитане в апротонен органичен разтворител, като диалкилсулфоксиди, диалкилкарбоксамиди, като особено подходящи са нисшите алкилни диалкилсулфоксиди, най-вече диметилсулфоксид и нисши алкилни диалкиламиди с нисши алифатни киселини, като диметил- или диетилформамид или диметил- или диетилацетамид. Възможно е, обаче, да се използуват и други разтворители, които са не винаги апротонни, като алкохоли, етери, кетони, естери, специално алифатни или хетероциклени алкохоли и кетони с ниска точка на кипене, като хексафлуоризопропанол и труфлуоретанол. Препоръчително е реакцията да се проведе при температури между около 0°C и 100°C, по-специално - между около 25°C и 75°C, например около 30°C.

За предпочитане е естерифицирането да се проведе чрез постепенно прибавяне на естерифициращ агент към гореспоменатата амониева сол, разтворена в един от споменатите разтворители, например в диметилсулфоксид. Като алкилиращи агенти могат да бъдат използувани вече споменатите по-горе, особено хидрокарбил халидите, например алкил халиди.

Предпочетеният естерифициращ процес, следователно, включва взаимодействие, в органичен разтворител, на кватернерна амониева сол на алгиновата киселина със стехиометрично количество от съединение с обща формула

A - X

в която A е подбрано от групата състояща се от алифатни, арилалифатни, циклоалифатни, алифатно-циклоалифатни и хетероциклени радикали, а X означава халогенен атом, и при който споменатото стехиометрично количество на A-X се определя от желаната степен на естерификация.

Като изходни кватернерни амониеви соли е препоръчително да се използуват нисши алкилни тетраалкилати, чиито алкилни групи притежават, за предпочитане от 1 до 6 въглеродни атома. Най-често се използува тетрабутиламониев алгинат. Тези кватернерни амониеви соли могат да бъдат получени при взаимодействието на метална сол на алгиновата киселина, за

предпочитане една от тези, споменати по-горе, особено натриевата или калиева сол, във воден разтвор с превърната в сол сулфонова смола с кватернерна амониева основа.

Вариант на по-горе описаната процедура се състои във взаимодействие на калиева или натриева сол на алгиновата киселина, разтворена или суспендирана в подходящ разтворител, като диметилсулфоксид, с подходящ алкилиращ агент в присъствието на каталитично действуващо количество кватернерна амониева сол, например тетрабутиламониев йодид. Тази процедура прави възможно получаването на тотални естери на алгиновата киселина.

За получаването на нови естери е възможно използуването на алгинови киселини от всякакъв произход. Получаването на тези киселини е описано в литературата. За предпочитане е да се използуват пречистени алгинови киселини.

В частичните естери е възможно превръщането в сол на всички оставащи карбоксилни групи или само на част от тях, като количеството основа се дозира така, че да се получи желаната стехиометрична степен на превръщане в сол. При правилно дозиране степента на превръщане в сол, е възможно да се получат естери с широк диапазон от различни дисоциационни константи, като по този начин се създаде желаното pH на разтворите "in situ" по време на терапевтичното приложение.

Особено полезни за представените многослойни мембрани са ALAFF 11, бензилов естер на алгиновата киселина и ALAFF 7, етилов естер на алгиновата киселина.

ПРИМЕР 27

Нетъкан материал, съдържащ бензилов естер на хиалуроновата киселина - HYAFF 11, тежащ 40 г/м^2, с дебелина 0,5 мм е произведен съгласно описаната по-долу процедура (вижте фиг.1).

Разтвор на HYAFF 11 в диметилсулфоксид с концентрация 135 г/мл е приготвен в резервоара (1) и се подава чрез зъбната дозираща помпа (2) във

филера за мокра екструзия, съставен от 3000 отвора, всеки един от тях с диаметър 65 мкм.

Екструдираната маса от влакна преминава в коагулационната баня (3), съдържаща абсолютен етанол, след което се транспортира посредством валци в две последователни изплакващи бани (4 и 5), съдържащи абсолютен етанол. Изтеглящото отношение на първите валци е 1, докато изтеглящото отношение между другите валци е настроено на 1,05. След като веднъж е преминала през изплакващите бани, гранката прежда се изсушава чрез продухване с горещ въздух при температура 45°C-50°C (6) и се нарязва с ролков нож (7) на влакна с дължина 40 мм.

Така получената маса от влакна се изсипва в улей, водещ до кардираща/напречно сгъваща машина, откъдето излиза под формата на филц, с дебелина 1 мм и тегло 40 г/м^2. Този материал след това се пулверизира с разтвор на HYAFF 11 в диметилсулфоксид с концентрация 80 мг/мл (11), поставен в етанолова коагулационна баня (12), в изплакващата камера (13) и накрая в сушилната камера (14).

Крайната дебелина на материала е 0,5 мм. Външният му вид може да се види на фиг.2.

ПРИМЕР 28

Нетъкан материал съдържащ етилов естер на хиалуроновата киселина, HYAFF 7, тежащ 200 г/м^2 и с дебелина 1,5 мм е получен съгласно следната процедура.

Влакна от HYAFF 7, с дължина 3 мм, получени чрез процеса на изтегляне, описан в Пример 27, се подават през улея в кардиращата машина, от която излизат под формата на материал с дебелина 1,8 мм и тегло 200 г/м^2. Този материал се прекарва през иглова пробождаща машина (фиг.1, позиции 16, 17 и 18), която ги превръща в нетъкан материал, тежащ 200 г/м^2 и дебелина 1,5 мм.

ПРИМЕР 29

Нетъкан материал, тежащ 200 г/м^2 и с дебелина 1,5 мм, съдържащ смес от етилов естер на хиалуронова киселина, HYAFF 7 и бензилов естер на хиалуронова киселина, HYAFF 11 в равни количества е получен съгласно следната процедура.

Влакна от HYAFF 7 и HYAFF 11, с дължина 3 мм, получени по метода, описан в Пример 27, се смесват в спирален миксер. Сместа от влакна се подава в кардираща машина от която те се появяват под формата на филц с дебелина 1,8 мм и с тегло 200 г/м^2.

Този материал се прекарва през иглова пробождаща машина (фиг.1, поз. 16, 17 и 18), която я превръща в нетъкан материал с дебелина 1,5 мм, тежащ 200 г/м^2, като двата материала са смесени отлично един с друг.

ПРИМЕР 30

Нетъкан материал с тегло 40 г/м^2 и дебелина 0,5 мм, съдържащ смес от бензилов естер на хиалуронова киселина, HYAFF 11 и частичен (75%) бензилов естер на хиалуронова киселина, HYAFF 11p75 в равни процентни количества, е получен съгласно следната процедура.

HYAFF 11p75 е получен по следния начин. 10 г тетрабутиламониева сол на хиалуроновата киселина, с молекулно тегло = 620,76, равно на 16,1 наномола, се разтварят в смес от N-метилпиролидон/вода, 90/10, 2,5% тегловни, за получаването на 400 мл разтвор. Разтворът се охлажда до 10°C, след това през него се оставя да барботира пречистен азот в продължение на 30 мин. След това сместта се естерифицира с 1,49 мл (равни на 12,54 ммола) бензилбромид. Разтворът се разклаща внимателно в продължение на 60 часа при 15°C - 20°C.

Допълнително пречистване се постига чрез утаяване в етилацетат, последвано от прибавянето на наситен разтвор на натриев хлорид и последващи измивания със смес от етилацетат/абсолютен етанол 80/20. Твърдата фаза се отделя чрез филтруване и се обработва с безводен ацетон. По този начин се получават 6,8 г продукт, равни на добив от около 95%.

Влакна от HYAFF 11 и HYAFF 11p75, с дължина 40 мм, получени по метода, описан в Пример 1 се смесват напълно в спирален миксер.

Смесените влакна се подават в кардираща машина, от която те излизат под формата на тъкан с дебелина 1 мм и тежаща 40 мг/м^2. След това тъканта се пулверизира с разтвор на HYAFF 11 в диметилсулфоксид с концентрация 80 мг/мл (фиг. 1, поз. 11), поставя се в етанолова коагулационна баня (12), след това в изплакващата камера (13), съдържаща вода или смес от вода и етанол в отношение от 10 до 95% етанол и накрая в сушилната камера (14).

Материалът е с крайна дебелина 0,5 мм и влакната от HYAFF 11 и HYAFF 11p75 са идеално смесени и свързани едно с друго.

ПРИМЕР 31

Нетъкан материал, съдържащ бензилов естер на хиалуроновата киселина, HYAFF 11, с тегло 200 г/м2 и дебелина 1,5 мм, импрегниран с ванкомицин е получен съгласно следната процедура.

Нетъканият материал, получен по метода, описан в Пример 28 се накисва в продължение на 4 часа във воден разтвор на ванкомицин с концентрация 0,1 мг/мл. След това, след обработка в загрята цедка, нетъканият материал се суши в продължение на 2 часа в пещ. Тестовете "in vitro" показват, че ванкомицина се съдържав материала във фармакологично активни количества.

Нетъканият материал от представеното изобретение може да бъде използуван с успех при различни видове микрохирургични процедури, като например в одонтологията, стоматологията, ото-рино-ларингологията, ортопедията, неврохирургията и др., при които е необходимо да се използува субстанция, която може да бъде метаболирана от организма и която е способна да улесни образуването на кожа върху раната, реепителизирането на слизестите мембрани, стабилизиране на имплантанти и запълване на кавитети. Новите нетъкани материали могат също така да се използуват като буферна среда в хирургията на носа и вътрешното ухо.

От описаното дотук изобретение става ясно, че същото може да бъде изпълнено в различни варианти. Тези варианти не трябва да се разглеждат като отдалечаване от духа и обсега на действие на изобретението, а всички такива модификации, както ще бъде отбелязано веднага от специалиста в тази област, са предназначени да бъдат включени в обсега на действие на следните патентни претенции.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Нетъкан материал, съдържащ хиалуронова киселина или нейно производно и по избор - друг полимер.

2. Нетъканият материал съгласно претенция 1, в който споменатото производно на хиалуроновата киселина е най-малко един естер на хиалуроновата киселина.

3. Нетъканият материал съгласно претенция 1, в който споменатият полимер е най-малко един член, подбран от групата, състояща се от колаген, съутаени колаген и глюкозаминогликан, целулоза, полизахарид под формата на гел, полусинтетично производно на полимер и синтетичен полимер.

4. Нетъканият материал съгласно претенция 3, в който споменатият полизахарид под пормата на гел е член подбран от групата, съставена от хитин, цитозан, пектин, пектинова киселина, агар, агароза, ксантанова смола, гелан, алгинова киселина, алгинат, полиманан, полигликан, нишесте и естествена смола.

5. Нетъканият материал съгласно претенция 3, в който споменатото полусинтетично производно на полимер е член, подбран от групата съставена от химично омрежен колаген, производно на целулоза, производно на алгинова киселина, производно на нишесте, производно на хитин, производно на цитозан, производно на гелан, производно на ксантан, производно на пектин, производно на пектинова киселина, производно на полигликан, производно на полиманан, производно на агар, производно на агароза, производно на естествена смола и производно на глюкозаминогликан.

6. Нетъканият материал съгласно претенция 3, в който споменатият синтетичен полимер е член, подбран от групата, съставена от полимлечна киселина, полигликолова киселина, съполимер на полимлечна и полигликолова киселина, съполимер на производно на полимлечна киселина и на производно

на полигликолова киселина, полидиоксан, полифосфазен, полисулфонова смола и полиуретанова смола.

7. Нетъканият материал съгласно претенция 2, в който споменатият естер на хиалуроновата киселина е застъпен сам или в комбинация с други естери на хиалуроновата киселина.

8. Нетъканият материал съгласно претенция 2, в който споменатият естер на хиалуроновата киселина е етилов естер на хиалуроновата киселина.

9. Нетъканият материал съгласно претенция 2, в който споменатият естер на хиалуроновата киселина е бензилов естер на хиалуроновата киселина.

10. Нетъканият материал от претенция 2, в който споменатият нетъкан материал съдържа смес от етилов естер на хиалуроновата киселина и бензилов естер на хиалуроновата киселина.

11. Нетъканият материал съгласно претенция 2, в който споменатият нетъкан материал съдържа смес от бензилов естер на хиалуроновата киселина и частичен бензилов естер на хиалуроновата киселина.

12. Нетъканият материал съгласно претенция 11, в който споменатият частичен бензилов естер на хиалуроновата киселина е 75% бензилов естер.

13. Нетъканият материал съгласно претенция 1, при което споменатият нетъкан материал е импрегниран с фармакологично активна субстанция.

14. Нетъканият материал съгласно претенция 13, в който споменатата фармакологично активна субстанция е антибиотик.

15. Нетъканият материал съгласно претенция 14, в който споменатият антибиотик е ванкомицин (vancomycin).

16. Нетъканият материал съгласно претенция 1, тежащ между около 20 г/м^2 и около 500 г/м^2, притежаващ дебелина между около 0,2 мм и 5 мм, диаметър на влакната между около 12 мкм (микрона) и около 60 мкм (микрона) и дължина на влакната между около 5 мм и около 100 мм.

17. Нетъканият материал съгласно претенция 1, тежащ около 40 г/м^2, притежаващ дебелина около 0,5 мм, диаметър на влакната около 20 мкм и дължина на влакната около 40 мм.

18. Нетъканият материал съгласно претенция 1, тежащ около 200 г/м^2, притежаващ дебелина около 1,5 мм, диаметър на влакната около 20 мкм и дължина на влакната около 3 мм.

19. Нетъканият материал съгласно претенция 1, в който оста-тъчната влага е между около 0,01 и около 10%.

20. Метод за получаване на нетъкан материал, съдържащ хиалуронова киселина или нейно производно и по избор - друг полимер, характеризиращ се с това, че включва изработването на нетъкана мрежа от споменатия материал, пулверизиране на споменатата мрежа с разтвор на хиалуронова киселина, на нейното производно или на споменатия полимер, изграждащ споменатата мрежа за фиксиране на влакната на споменатата мрежа едно към друго.

21. Метод, съгласно претенция 20, характеризиращ се с това, че пулверизираният полимерен разтвор е различен от полимера, изграждащ споменатата нетъкана мрежа.

22. Метод за получаване на нетъкан материал съдържащ хиалуронова киселина или нейно производно и по избор - друг полимер, характеризиращ се с това, че включва изработката на нетъкана мрежа от споменатия материал и след това иглово пробождане на споменатата мрежа.

23. Метод за получаване на нетъкан материал, съдържащ хиалуронова киселина или нейно производно и по избор - друг полимер, характеризиращ се с това, че включва изработката на нетъкана мрежа от споменатия материал, импрегниране на споменатия материал с течност или гел и след това изсушаване на споменатия материал.

24. Фармацевтичен състав, включващ нетъкан материал съдържащ хиалуронова киселина или нейно производно и по избор - друг полимер, в който споменатият материал е импрегниран с фармакологично активен разтвор.

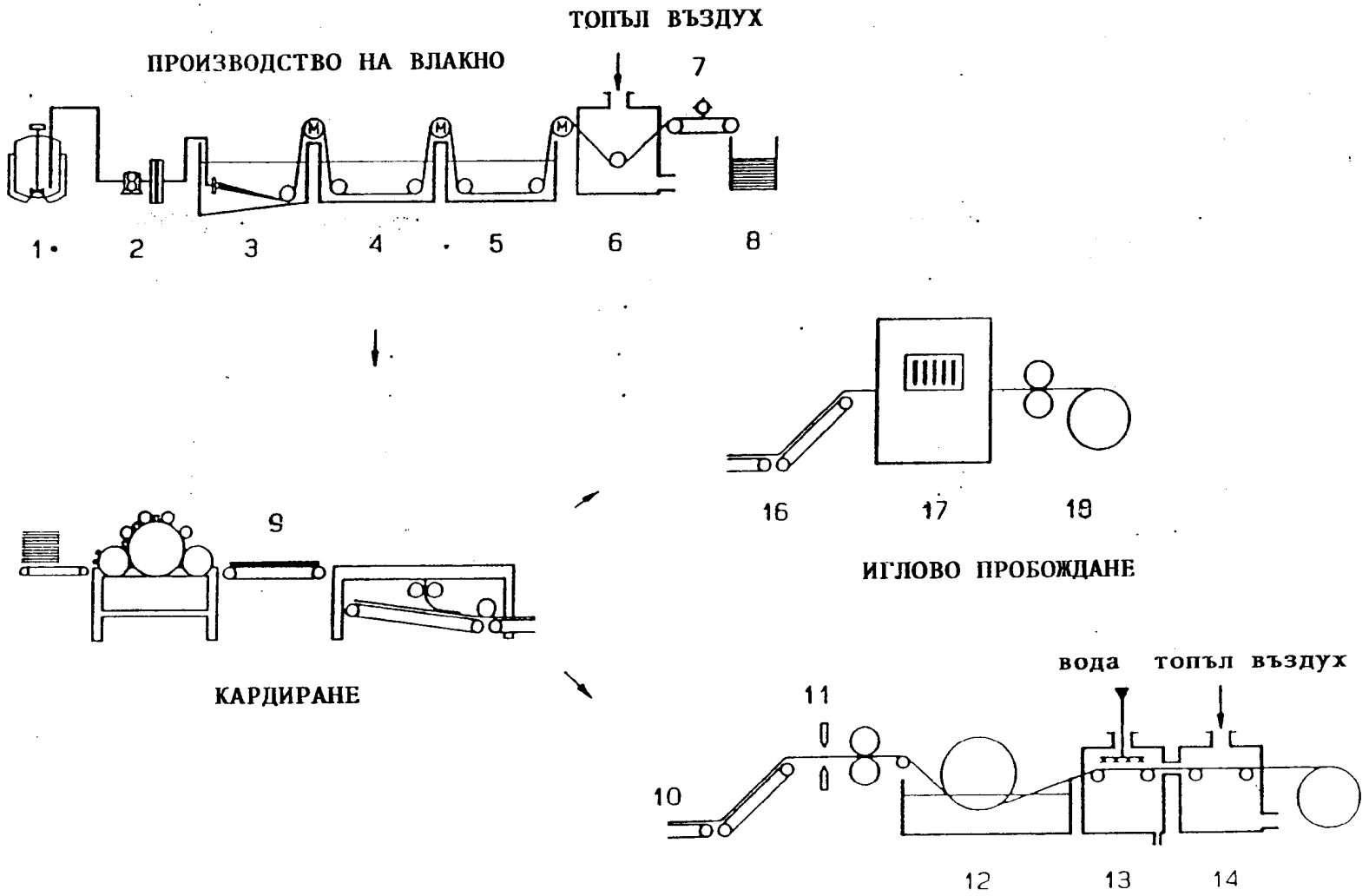
25. Нетъканият материал съгласно претенция 2, в който алкохолът от споменатия естер е фармакологично неактивен алкохол.

26. Нетъканият материал съгласно претенция 25, в който споме-натият алкохол е алифатен, арилалифатен, циклоалифатен или хетероциклен алкохол.

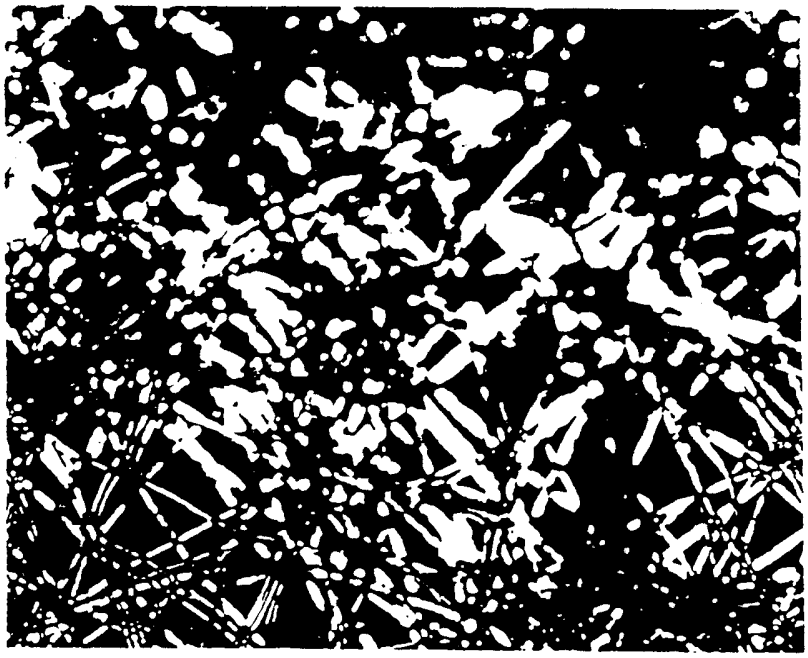
27. Нетъканият материал съгласно претенция 2, в който алкохолът от споменатия естер е фармакологично активен алкохол.

28. Терапевтичен метод за обработка на патологични състояния на кожата, характеризиращ се с това, че включва прилагането върху спомe-натата кожа на нетъкан материал, съдържащ хиалуронова киселина или нейно производно и по избор - и друг полимер.

29. Приложение на нетъкания материал съгласно всяка една от претенциите от 1 до 27 при лечение на кожни заболявания в хирургията, дерматологията, ортодонтологията/стоматологията, ортопедията, невро-хирургията или ото-рино-ларингологията.


ТОПЪЛ ВЪЗДУХ
ПРОИЗВОДСТВО НА ВЛАКНО
7
1
2
3
4
5
6
8
16
17
18
ИГЛОВО ПРОБОЖДАНЕ
9
КАРДИРАНЕ
вода
топъл въздух
11
10
12
13
14
ПУЛВЕРИЗИРАНЕ И КОАГУЛАЦИЯ

ФИГ. 1



ФИГ. 2