



(12)

BREVET DE INVENȚIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **94-01046**(22) Data de depozit: **18.12.92**(30) Prioritate: **18.12.91 IT PD 91 A 000228**(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.07.96 BOPI nr. 7/96(45) Data eliberării și eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.(61) Perfecționare la brevet:
Nr.(62) Divizată din cererea:
Nr.(86) Cerere internațională PCT:
Nr. PCT /EP 92/02959/18.12.92(87) Publicare internațională:
Nr. W 093/11805/24.06.93(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 5147861; 4851521; EP 0138572 A₂, 0251905 A(71) Solicitant: **M.U.R.S.T.- Italian, Ministry for Universities and Scientific and Technological Research, Roma, IT**

(73) Titular: (71)

(72) Inventatori: **Dorigatti Franco, Callegaro Lanfranco, Romeo Aurelio, IT**Mandatar: **S.C. Rominvent S.A. , București, RO**

(54) Membrane compozite, pentru regenerarea controlată, a țesuturilor și procedeu de obținere a acestora

(57) **Rezumat:** Invenția de față se referă la membrane compozite, pentru regenerarea controlată, a țesuturilor, care este constituită dintr-o rețea de ranforsare cu ochiuri, înglobată într-o rețea matrice polimerică, în care rețeaua de ranforsare cu ochiuri constă cel puțin dintr-un material selectat din grupul constând din acid hialuronic sau un derivat al acestuia și acid alginic sau un derivat al acestuia, iar rețeaua matrice polimerică constă din cel puțin un material selectat dintr-un grup constând din acidul hialuronic sau un derivat al acestuia, acid alginic sau un derivat al acestuia, și o polizaharidă gelifiată, membrană ce are o greutate de bază cuprinsă între aproximativ 8 g/cm² și aproximativ 50 g/cm², ochiurile de aproximativ 0,08 mm până la aproximativ 0,5 mm, rezistența minimă de rupere prin întindere, când este în stare uscată cuprinsă între aproximativ 100 kg/cm² și aproximativ 500 kg/cm², elongația când este în

stare uscată, cuprinsă între aproximativ 3% și aproximativ 12% rezistență minimă de rupere prin întindere, când este în stare umedă, cuprinsă între aproximativ 30 kg/cm² și aproximativ 450 kg/cm² și elongație, când este în stare umedă, cuprinsă între aproximativ 20% și aproximativ 60% și o rezistență la uzură, când este în stare uscată, cuprinsă între aproximativ 40 kg/cm² și aproximativ 200 kg/cm² și rezistență la uzură, când este în stare umedă, cuprinsă între aproximativ 20 kg/cm² și aproximativ 160 kg/cm². De asemenea, invenția mai conține procedeul de preparare a membranei compozite. Aceste membrane se folosesc în chirurgie, pentru regenerarea dirijată, a țesuturilor, în tratamentul leziunilor superficiale și interne.

Revendicări: 27
Figuri: 3



Invenția de față se referă la membrane compozite pentru regenerarea țesuturilor și la un procedeu pentru obținerea acestora.

Deci prezenta invenție se referă la un nou biomaterial, denumit membrană compozită, format din derivați ai acidului hialuronic, la procedee pentru obținerea lor. De asemenea, se descrie utilizarea unor asemenea membrane compozite în chirurgie pentru regenerarea dirijată a țesuturilor în tratamentul leziunilor superficiale și interne.

Acidul hialuronic este o heteropolizaharidă naturală constituită din fragmente de acid D - glucuronic și N - acetil - D - glucozamină care alternează între ele. El este un polimer linear, cu o greutate moleculară cuprinsă între 50.000 și 13.000.000 în funcție de sursa din care el este obținut și de metodele de preparare și determinare utilizate. Acidul hialuronic este prezent în natură în gelurile pericelulare, în substanța fundamentală a țesuturilor conective ale organismelor de vertebrate în care el este unul din componenții principali, în fluidul sinovial al articulațiilor, în umoarea sticloasă, în țesuturile cordonului ombilical uman, și în creasta cocoșului.

Este cunoscut faptul că fracțiunile specifice de acid hialuronic cu greutate moleculare definite, nu prezintă activitate inflamatoare și ca urmare pot fi folosite pentru a facilita vindecarea rănilor, sau pentru a substitui fluidele endobulbare, sau care pot fi utilizate în terapia patologiilor articulațiilor prin injecții intra-articulare, așa cum este descris în brevetul **EP 0.138.572** acordat solicitanților la 25 iulie, 1990.

Este, de asemenea, cunoscut că esterii acidului hialuronic, în care toate sau numai unele din grupările carboxi ale acidului sunt esterificate, sunt utilizați în domeniile farmaceutic și cosmetic, precum și în sfera materialelor plastice biodegradabile, așa cum este descris în brevetele **US 4.851.521**, **4.965.353**, și **5.147.861** acordate solicitanților precum și în brevetul **EP 0.251.905 A2**, publicat la 7 Ianuarie, 1988.

Acidul hialuronic este cunoscut ca

jucând un rol fundamental în procesele de reparare a țesuturilor, în special în primele stadii de granulare, prin stabilizarea rețelei de coagulare și controlarea degradării ei, favorizarea restabilirii celulelor inflamatoare cum ar fi leucocitele polimorfonucleare și monocitele, a celulelor mesenchimale cum ar fi fibroblatele și celulele endoteliale, precum și orientarea migrării ulterioare a celulelor epiteliale.

Este cunoscut faptul că aplicarea soluțiilor de acid hialuronic poate accelera vindecarea la pacienții afectați de escare, răni și arsuri.

Rolul acidului hialuronic în diferitele stadii care constituie procesele de reparare a țesuturilor a fost descris, prin construirea unui model teoretic, de către Weigel P.H. și alții: *Model privind rolul acidului hialuronic și al fibrinei în cazurile premature pe durata răspunsului inflamator și vindecării rănilor*, J. Theor. Biol., 119 : 219, 1986.

Studii având drept scop obținerea de produse artificiale pentru a fi aplicate pe piele, constând din esteri ai acidului hialuronic ca atare sau în amestec cu alți polimeri, au condus la crearea diferitelor tipuri de produse. Printre acestea se numără țesăturile, cum ar fi tifoane de grosimi variabile (număr de fire pe centimetru), cu dimensiuni variabile și cu fire având valoarea denier variabilă (greutate per 9000 m de fir).

Au fost propuse filme cu grosimi variind în limite largi așa cum este descris în brevetele **US 4.851.521** și **4.965.353**.

Una dintre limitările în ceea ce privește utilizarea produselor artificiale constând din esteri ai acidului hialuronic sau amestecuri ale acestora cu alți polimeri, este rezistența lor mecanică scăzută, care poate conduce la diferite probleme în utilizarea lor. În cazul biomaterialelor, cum ar fi membrane sau alte tipuri de produse cu formare de film, care trebuie să fie cusute local, acele chirurgicale sau firele de sutură pot da naștere la fisuri, rupturi sau sfâșieri, care periclitează trăinicia structurală a membranei, și ca urmare stabilitatea

membranei în locul ei de aplicare, lăsând în acest fel rana deschisă pentru contaminări sau consecințe nedorite.

Chirurgia modernă tinde acum să utilizeze, oriunde este posibil, biomateriale cu o înaltă biocompatibilitate, precum cea obținută din esterii acidului hialuronic, caracterizate, de asemenea, de o înaltă biodegradabilitate și bioabsorbibilitate.

Obiectivele prezentei invenții includ metode de preparare, caracterizând și folosind membrane compozite, biocompatibile și bioabsorbabile, conținând eteri ai acidului hialuronic, folosiți singuri sau în amestecuri. În comparație cu alte membrane obținute din aceeași eteri ai acidului hialuronic, aceste membrane compozite posedă proprietăți superioare în ceea ce privește rezistența mecanică la întindere și rezistența fizică și mecanică la uzură, chiar și acolo unde sunt utilizate fire de sutură sau alte mijloace de asigurare, în general folosite în practica chirurgicală pentru aplicarea de biomateriale în interiorul sau la suprafața corpului uman. În afară de aceste proprietăți mecanice noi, asemenea membrane compozite au un grad ridicat de biocompatibilitate și de biodegradabilitate.

Membranele compozite din prezenta invenție pot conține eteri ai acidului hialuronic utilizați singuri sau în amestec, eteri ai acidului alginic utilizați singuri sau în combinație, precum și membrane mixte conținând eteri ai acidului hialuronic și eteri ai acidului alginic în combinație, sau asemenea eteri utilizați în combinație cu alți polimeri.

Descrierea detaliată și exemplele specifice ce urmează, cu toate că indică realizările preferate ale invenției, sunt date numai în scop de ilustrare, întrucât diferitele schimbări și modificări în spiritul și scopul invenției vor deveni evidente celor specializați în acest domeniu din descrierea detaliată prezentată.

Obiectivele de mai sus precum și alte obiective, particularități și avantaje ale prezentei invenții vor fi mai bine înțelese din descrierea detaliată care ur-

mează luată împreună cu desenele care o susțin, fiecare dintre acestea fiind date numai în scop ilustrativ și nu sunt limitate pentru prezenta invenție.

Descrierea detaliată care urmează a prezentei invenții este prevăzută pentru a ajuta celor specializați în domeniu în practicarea invenției de față. Chiar și așa, descrierea detaliată care urmează nu trebuie interpretată că limitează așa cum nu se cuvine prezenta invenție, întrucât modificări și variante ale realizărilor discutate aici pot fi făcute de către cei specializați în domeniu fără a se îndepărta de spiritul și scopul prezentei descoperiri inventive.

Conținuturile fiecăreia dintre referințele citate în prezenta invenție sunt încorporate cu scop de referință în întreaga lor integritate.

Membrana compozită în conformitate cu prezenta invenție, are o greutate de bază cuprinsă între aproximativ 8 g/cm² și aproximativ 50 g/cm², având o grosime, când este uscată, cuprinsă între aproximativ 0,08 mm și aproximativ 0,5 mm, o rezistență minimă la rupere prin întindere, când este uscată, de aproximativ 100 kg/cm² până la aproximativ 1000 kg/cm², o elongație, când este uscată, de aproximativ 3% până la aproximativ 12%, o rezistență minimă de rupere la întindere, când este umedă, cuprinsă între aproximativ 30 kg/cm² și aproximativ 450 kg/cm², și o elongație, când este umedă, cuprinsă între aproximativ 20% și aproximativ 60%, o rezistență la uzură, când este uscată, de aproximativ 40 kg/cm² până la aproximativ 200 kg/cm², iar când este umedă, de aproximativ 160 kg/cm².

Membrana compozită conform prezentei invenției este o structură complexă conținând o rețea polimerică în care a fost încorporată o rețea de ranforsare cu ochiuri cuprinzând un material, același ca cel din rețea sau diferit de acesta. Structura de ranforsare, care împiedică propagarea fisurilor sau a uzurii cauzate de firele de sutură sau de acele chirurgicale, cuprinde un fir multiplu și dacă e posibil răsucit, produs prin extrudare în condițiile uscate sau umede,

împletit într-o țesătură cu măsuri cuprinse între 10 și aproximativ 16.

Firele multiple sunt compuse dintr-un număr de filamente (fire) cuprins între aproximativ 30 și aproximativ 120, cu un diametru cuprins între 18 microni și aproximativ 35 de microni și un număr de denier cuprins între aproximativ 150 și aproximativ 400.

Rețeaua polimerică și rețeaua interioară de ranforsare pot cuprinde esteri ai acidului hialuronic așa cum este descris în brevetele US 4.851.521 și 4.965.353, precum și în Cererea PCT WO 92-13579, folosită singură sau în combinații una cu alta în procentaje diferite.

Mai mult decât atât, rețeaua polimerică, în care este incorporată rețeaua cu ochiuri de ranforsare, poate conține amestecuri din unul sau mai mulți esteri ai acidului hialuronic, suplimentar față de principiile active din punct de vedere biologic și farmaceutic ale polizaharidelor gelificate cum ar fi chitina, alginatul, chitosan, gelan precum și derivații sintetici sau semisintetici ai acestora.

Prezentele membrane compozite sunt unice prin faptul că ele sunt în întregime biocompatibile și biodegradabile, întrucât ele sunt constituite, intern și extern, din materiale care posedă asemenea caracteristici.

Structura compozită, respectiv

rețeaua cu ochiuri/polimerică, reprezintă o singură masă în care cele două părți componente sunt inseparabile, chiar și în condiții de umiditate. Aceasta este rezultatul tehnicii de acoperire utilizate în rețeaua cu ochiuri de ranforsare, în care soluția polimerică de acoperire conține un solvent de solubilizare, care reprezintă, de asemenea, un solvent utilizat pentru producerea materialului conținut în rețeaua de ranforsare cu ochiuri. Solventul de solubilizare acționează asupra rețelei cu ochiuri, creând o legătură chimică între rețeaua polimerică și rețeaua de ranforsare cu ochiuri.

Produsul final este un singur produs cuprinzând cele două structuri combinate.

Prezentele membrane compozite sunt, de asemenea, unice, întrucât este posibil a modula caracteristicile de rezistență și rigiditate ale materialului în condiții de umiditate. Aceasta poate fi realizată prin inserția de rețele de ranforsare cu ochiuri, biocompatibile și bioabsorbabile, constituind un singur corp în interiorul rețelei polimerice.

În acest fel, pot fi realizate diferite performanțe mecanice, prin folosirea de diferite materiale cu proprietăți intrinseci variabile care constituie firele. De exemplu, în ceea ce privește firele HYAFF 11 și ALAFF 11, proprietățile acestor fire pot fi rezumate după cum urmează:

	Rezistență la întindere (MPa)	Elongație (%)	Modul Young (Mpa)
HYAFF 11	39	96	560
ALAFF 11	183	15	5428

Conform membranei compozite din prezenta invenție rigiditatea rețelei cu ochiuri interioare poate fi modulată, în funcție de necesități, garantându-se astfel integritatea produsului final. Materialele compozite convenționale pentru utilizare biomedicală conținând rețele de ranforsare cu ochiuri în rețelele polimerice prezintă neajunsul că cei doi componenți posedă caracteristici mecanice diferite și au prin urmare posibilitatea de a deveni separate între ele, de exemplu, în condiții de umiditate.

Membranele compozite din prezenta invenție, fiind realizate din materiale cu diferite caracteristici chimico/fizice, nu suferă de neajunsul de a deveni separate în timpul utilizării.

Prezenta invenție se referă prin urmare la o nouă clasă de produse ce pot fi utilizate în domeniul medical/farmaceutic pentru tratamentul leziunilor

interne sau superficiale. Produsul este cunoscut ca "membrană compozită" și este total sau parțial biocompatibil și bioabsorbabil. El este constituit din esteri ai acidului hialuronic, singur sau în combinație cu alți polimeri naturali, sintetici sau semisintetici. Asemenea materiale dau dovadă de o rezistență mecanică ridicată în special la uzură, care tinde să apară în chirurgie când membranele sunt fixate la țesuturile care înconjoară zona operată.

Rezistența mecanică mai ridicată

a membranelor compozite din prezenta invenție comparată cu cea a membranelor obținute prin simpla extrudare poate fi determinată prin caracteristici mecanice. Pentru a demonstra aceasta, s-a făcut o comparație între o membrană continuă din esterul etilic al acidului hialuronic și o membrană compozită cu o rețea cu ochiuri de ester etilic al acidului hialuronic și o rețea de ester benzilic al acidului hialuronic. Comparația a condus la rezultatele indicate în tabelul 1.

Tabelul 1

	TIPUL MEMBRANEI			
	CONTINUĂ		COMPOZITĂ	
	USCATĂ	UMEDĂ	USCATĂ	UMEDĂ
GROSIMEA (um)	18,8	60	195	400
REZISTENȚA MINIMĂ LA RUPERE PRIN ÎNTINDERE (%)	1000	40	650	120
ELONGAȚIE (%)	6	42	7	50
REZISTENȚA LA UZURĂ (kg/cm ²)	15	8	90	50

Rezistența la uzură a fost măsurată prin trecerea unui fir de sutură 8/0 prin membrană cu un ac chirurgical.

Aceste date demonstrează că în condiții de umiditate (condiții de lucru) caracteristicile mecanice ale membranei compozite din prezenta invenție sunt remarcabil mai bune, decât cele ale membranei continue, tradiționale.

Esteri ai acidului hialuronic

Esterii acidului hialuronic utilizați în prezenta invenție sunt esteri ai acidului hialuronic cu alcooli alifatici, aralifatici, cicloalifatici sau heterociclici, în care sunt esterificate toate grupările carboxilice ale acidului hialuronic (așa numiții "esteri totali") sau numai o parte din grupările carboxilice ale acidului hialuronic (așa numiții "esteri parțiali"), și săruri ale esterilor parțiali cu metale sau cu baze organice biocompatibile sau acceptabile din punct de vedere farmacologic.

Esterii utilizați includ esterii care

derivă din alcooli, care la rândul lor posedă o acțiune farmacologică notabilă. Alcoolii saturați din seriile alifactice sau alcoolii simpli din seriile cicloalifactice sunt utilizabili în prezența invenției.

În esterii menționați mai sus în care o parte din grupările acidului carboxilic rămân libere (respectiv, esteri parțiali), acestea pot fi saponificate cu metale sau baze organice, cum ar fi cu metale alcaline sau alcalino-pământoase sau cu amoniac sau baze organice azotoase.

Majoritatea esterilor acidului hialuronic ("Hy"), spre deosebire de acidul hialuronic însuși, prezintă un anumit grad de solubilitate în solvenți organici. Această solubilitate depinde de procentajul de carboxilice esterificate și de tipul grupării alchil legate de grupa carboxil. Prin urmare, un compus al acidului hialuronic cu toate grupările sale carboxilice esterificate prezintă, la temperatura camerei, o bună solubilitate de

exemplu, în dimetilsulfoxid (esterul benzilic al acidului hialuronic se dizolvă în dime-tilsulfoxid într-o măsură de 200 mg/ml). Majoritatea esterilor totali ai acidului hialuronic prezintă de asemenea, spre deosebire de acidul hialuronic și în special de sărurile sale, o solubilitate slabă în apă și sunt practic insolubile în apă. Caracteristicile de solubilitate, împreună cu proprietățile viscoelastice particulare și notabile, fac ca esterii acidului hialuronic să fie în mod special preferabili pentru utilizarea în membrane compozite.

Alcoolii din seriile alifactice utilizabili drept componente de esterificare a grupărilor carboxilice ale acidului hialuronic pentru utilizare în membranele compozite în conformitate cu prezenta invenție sunt, de exemplu, acei cu un număr maxim de 34 atomi de carbon, care pot fi saturați sau nesaturați și care pot fi de asemenea, substituiți de alte grupări funcționale libere sau grupări funcționale modificate, cum ar fi amine, hidroxi, aldehide, cetone, mercaptani, sau grupări carboxi sau de grupări derivate din acestea, cum ar fi grupări hidrocarbil sau dihidrocarbilamină (termenul "hidrocarbil" va fi utilizat pentru referire nu numai la radicali monovalenți ai hidrocarburilor cum sunt cele de tipul C_nH_{2n+1} , ci și la radicali bivalenți sau trivalenți, cum sunt "alchilenele" C_nH_{2n} sau "alchilidenele" C_nH_{2n-1}), grupări eter sau ester, grupări acetal sau cetal, grupări tioeter sau tioester și carboxil esterificat sau grupări carbamide și carbamide substituite de una sau mai multe grupări hidrocarbil, de grupări nitril sau de halogeni.

Din grupele menționate mai sus conținând radicali de hidrocarbură, aceștia sunt preferabil să fie radicali alifatici inferiori, cum sunt alchilii cu un maximum de 6 atomi de carbon. Asemenea alcoolii pot fi de asemenea, întrerupți în lanțul de atomi de carbon prin heteroatomi, cum ar fi oxigen, atomi de azot și de sulf. Sunt preferați alcoolii substituiți cu una sau două dintre grupările funcționale.

Alcoolii din grupa menționată mai sus care sunt utilizați preferențial, sunt acei cu un număr maxim de 12 și în special cu un număr de 6 atomi de

carbon și în care radicalii hidrocarbil în grupările amine, eter, ester, tioeter, tioester, acetal, cetal, menționate mai sus, reprezintă grupări alchil cu un număr maxim de patru atomi de carbon și de asemenea în grupările carboxil esterificate sau carbamidele substituite grupările hidrocarbil sunt grupe alchil cu același număr de atomi de carbon și în care în grupările amino sau carbamide pot fi alchilenamine sau grupări alchilencarbamide cu un număr maxim de 8 atomi de carbon. Din acești alcoolii, sunt preferați în mod special alcoolii saturați și nesaturați, cum ar fi alcoolii metilic, etilic, propilic și izopropilic alcoolul n-butilic, alcoolul izobutilic, alcoolul terțiar-butilic, alcoolii amilic, pentilic, hexilic, octilic, nonilic și dodecilic și, înainte de toate acei alcoolii cu lanț linear, cum ar fi alcoolii n-octilic și n-dodecilic. Dintre alcoolii substituiți ai acestui grup, utilizabili sunt alcoolii bivalenți, cum ar fi etilenglicol, propilenglicol și butilenglicol, alcoolii trivalenți cum ar fi glicerina, alcoolii aldehydici cum ar fi alcoolul tartronic, alcoolii carboxilici cum ar fi acizii lactici, de exemplu acidul glicolic, acidul malic, acizii tartaric, acidul citric, aminoalcoolii, cum ar fi n-aminoetanol, n-aminopropanol, n-aminobutanol și derivații dimetilați și dietilați ai acestora în funcție de amină, colină, pirolidinietanol, piperidinil etanol, piperazinil etanol și derivații corespunzatori ai alcoolului n-propil sau n-butil, monotioetilenglicol sau derivații alchil ai acestuia, cum ar fi derivatul etil în funcția de mercaptan.

Dintre alcoolii alifatici saturați superiori, preferabil este cetil alcoolul și miricil alcoolul, dar pentru scopul prezentei invenții alcoolii nesaturați superiori cu una sau două duble legături sunt în mod special importanți cum ar fi îndeosebi cei conținuți în multe uleiuri esențiale și cu afinitate față de terpene, cum ar fi citronelol, geraniol, narol, nerolidol, linalool, farnesol, fitol. Dintre alcoolii inferiori nesaturați este necesar a se lua în considerare alil alcoolul și propargil alcoolul. Dintre alcoolii aralifatici, preferați sunt cei cu numai un fragment benzenic și în care lanțul alifatic

are maximum patru atomi de carbon, care fragment benzenic poate fi substituit cu unul până la trei grupe metil sau grupări hidroxil sau de către atomi de halogen, în special de clor, brom și iod și în care lanțul alifatic poate fi substituit cu una sau mai multe funcții alese din grupul conținând grupări amino sau grupări de amine inferioare, mono- sau dimetilate, sau cu pirolidină sau piperidină. Dintre acești alcooli, cel mai preferat este alcoolul benzilic și alcoolul fenilic.

Alcoolii din seriile cicloalifatică sau alifatică - cicloalifatică pot deriva din hidrocarburi mono- sau policiclice, ar putea avea preferențial un număr maxim de 34 atomi de carbon, ar putea fi substituiți și ar putea conține unul sau mai mulți substituenți, cum ar fi cei menționați mai sus pentru alcoolii alifatici. Dintre alcoolii care derivă din hidrocarburi monociclice, preferate sunt cele cu un număr maxim de 12 atomi de carbon, ciclul având preferabil între 5 și 7 atomi de carbon, care pot fi substituiți de exemplu cu una până la trei grupări alchil inferioare, cum ar fi metil, etil, propil sau grupări izopropil. Drept alcooli specifici ale acestei grupe, cei mai preferați sunt următorii: ciclohexanol, ciclohexandiol, 1, 2, 3, -ciclohexantriol și 1, 3, 5 -ciclohexantriol (floroglucitol), inositol, și alcoolii care derivă din p - metan cum ar fi carvomentol, mentol, și α - γ terpinol, 1 - terpinol, 4 - terpinol și piperitol, sau amestecuri ale acestor alcooli cunoscut sub denumirea de "terpineol", 1, 4 - și 1, 8 - terpină. Dintre alcoolii care derivă din hidrocarburi cu cicluri condensate, cum ar fi cele de tuian sau pinan sau comfan, sunt preferați următorii: tuianol, sabinol, pinol hidratat, D și L - borneol și D și L - izoborneol.

Alcoolii alifatici - cicloalifatici policiclici utilizabili pentru esterii din prezenta invenție sunt steroli, acizii colici și steroizi, cum ar fi hormonii sexuali și compuși sintetici analogi, în mod special corticosteroidi și derivații acestora. Este prin urmare posibil a utiliza: colesterol, dihidrocolesterol, epidihidrocolesterol, coprostanol, sitosterol, epiprostanol, stigmasterol, ergosterol, acid colic, acid deo-

xolic, acid litocolic, estriol, estradiol, equilenin, equilin și derivații alchilați ai acestora, precum și derivații etinil sau propinil ai acestora în poziția 17, cum ar fi 17 α - etinil - estradiol sau 7 α - metil - 17 α - etinil - estradiol, pregnenolonă, pregnandiol, testosteronă, și derivații acestora, cum ar fi 17 α - metiltestosteronă, 1, 2 - dehidrotestosteronă, și 17 α - metil - 1, 2 - dehidrotestosteronă, derivații alchilați a testosteronului în poziția 17 și a 1, 2 - dehidrotestosteronului, cum ar fi 17 α - etiniltestosteronă, 17 α - propiniltestosteronă, norgestrel, hidroxi-progesteron, corticosteron, deoxicorticosteron, 19 - nortestosteron, 19 - nor - 17 α - metiltestosteron și 19 - nor - 17 α - etiniltestosteron, antihormoni cum ar fi ciproteronă, cortizon, hidro cortizon, prednison, prednisolon, fluorocortizon, dexametazonă, betametazonă, parametazonă, flumetazonă, fluocinolon, fluoprednoliden, clobetazol, beclometazonă, aldosteron, deoxicorticosteron, alfaxalon, alfadolon și bolasteron.

Drept componenți de exterificare pentru esterii din prezenta invenție sunt utilizați următorii: genine (agliconi) ale glucosidelor cardioactive, cum ar fi digitoxigenin, gitoxigenin, digoxigenin, strofantidină, tigogenin, și saponin.

Alți alcooli utilizabili în conformitate cu prezenta invenție sunt vitamine, cum ar fi axeroftol, vitaminele D₂ și D₃, aneurine, lactoflavine, acid ascorbic, riboflavina, tiamina și acidul pantotenic.

Dintre acizii heterociclici, următorii pot fi considerați ca derivați ai alcoolilor cicloalifatici și alifatici - cicloalifatici menționați sau mai mulți, de exemplu între unu sau trei, heteroatomi, aleși din grupul format de -O-, -S-, -N- și -NH- și în acestea ar putea fi una sau mai multe legături nesaturate, de exemplu duble legături, în mod special între una și trei legături, acestea incluzând, de asemenea, compuși heterociclici cu structuri aromatice.

De exemplu ar putea fi menționate următoarele: alcool furfurilic, alcaloide și derivați cum ar fi atropina, scopolamina, cinconina, cinconidină, chinină, morfină,

codeină, nalorfină, N - butilascopolamoni
bromură, ajmalină; feniletilamină cum ar
fi efedrina, izoproterenol, epinefrină; feno-
tiazină cum ar fi perfenazina, pipotiazină,
carfenazină, homofenazină, acetofe-
nazină, fluofenazină și clorură de N -
hidroxietilprometazină; tioxantenă cum
sunt flupentixol și clopentixol; substanțe
anticonvulsive cum ar fi meprofenolol;
substanțe antipsihotice cum ar fi opi-
pramol; substanțe antiemetice cum ar fi
oxipendil; substanțe analgezice cum ar fi
carbetidină și fenoperidină și metadol;
substanțe hipnotice cum ar fi etodro-
xizină; substanțe anprexice cum ar fi
benzidrol și defemetoxidină; substanțe
ușor tranchilizante cum ar fi hidroxizina;
relaxanți musculari cum ar fi ciname-
drină, difilină, mefenizină, metocarbamol,
clorofenizină, 2,2 - dietil - 1,3 - propan-
diol, guaifenezină, hidroxilamidă; sub-
stanțe vasodilatatoare coronare cum ar
fi dipiridamol și oxifedrină; substanțe de
blocare adrenergice cum ar fi propanolol,
timolol, pindolol, bupranolol, atenolol,
metoprolol, practolol; substanțe antineo-
plastice cum ar fi - 6 - azauridină, cita-
rabină, floxuridină; antibiotice cum ar fi
cloramfanicol, tiamfenicol, eritromicină,
oleandomicină, lincomicină; substanțe
antivirale cum ar fi idoxuridină, substanțe
vasodilatatoare perferiale cum ar fi
alcoolul izonicotinilic; inhibitori de anhi-
drază carbonică cum ar fi sulocarbilat;
substanțe antiastmatice și antiinfla-
matoare cum ar fi tiaramida; substanțe
sulfamidice cum ar fi 2 - p - sulfaniletanol.

În unele cazuri, esterii acidului
hialuronic pot prezenta interes acolo
unde grupările ester derivă din două sau
mai multe substanțe hidroxilice active din
punct de vedere terapeutic și toate
variantele posibile pot fi obținute. Un
interes special îl prezintă substanțele în
care două tipuri de grupe ester diferite
derivă din medicamentele cu caracter
hidroxilic prezente și în care grupările
carboxilice rămase sunt libere, sapo-
nificate cu metale sau cu o bază, cu posi-
bilitatea, de asemenea, ca bazele să fie
ele însele active din punct de vedere
terapeutic, având aceeași activitate sau
cu activitate similară cu cea a compo-

nentului esterificat. În particular, este
posibil a avea esteri hialuronici derivând,
pe de o parte, dintr-un steroid antiinfla-
mator, cum ar fi unul din cei menționați
mai sus, iar pe de altă parte dintr-o
vitamină, dintr-un alcaloid sau dintr-un
antibiotic, cum ar fi unul din cei enu-
merati mai sus.

Metode de preparare a esterilor
acidului hialuronic din prezenta invenție
sunt:

Metoda A: esterii acidului hialu-
ronic pot fi preparați prin metode cunos-
cute în sine prin esterificarea acizilor
carboxilici, de exemplu prin tratarea aci-
dului hialuronic liber cu alcoolii doriți în
prezență de catalizatori, cum ar fi acizii
anorganici tari sau schimbători de ioni de
tipul acid, sau cu un agent de esterificare
capabil să introducă radicalul alcoolic
dorit în prezența bazelor anorganice sau
organice. Drept agenți de esterificare
este posibil să se utilizeze acei cunoscuți
în literatură cum ar fi în mod special
esterii diferiților acizi organici sau a
acizilor sulfonici organici, cum ar fi
hidracizii, respectiv hidrocarburile halo-
genate, cum ar fi iodură de metil sau
iodură de etil, sau sulfații neutri sau acizii
hidrocarbonați, alfiti carbonați, silicați,
fosfiți sau hidrocarburi sulfonate cum ar
fi metilbenzen sau *p* - toluen - sulfonat
sau metilclorosulfonat, sau etilclorsul-
fonat. Reacția poate avea loc într-un
solvent corespunzător, de exemplu în
alcool, preferabil ca acesta să cores-
pondă unei grupări alchil ce trebuie
introdusă într-o grupare carboxil; dar
reacția poate avea loc, de asemenea, în
solvenți ne- polari, cum ar fi cetone,
eteri, cum ar fi dioxanul sau solvenți
aprotici, cum ar fi dimetilsulfoxid. Drept
bază este posibil a se utiliza un hidrat al
unui metal alcalin sau alcalino - pământos
sau magneziu, oxid de argint sau o sare
bazică sau unul dintre aceste metale,
cum ar fi carbonat, și a bazelor organice,
o bază terțiară azotoasă, cum ar fi
piridina sau cildina. În locul bazei este de
asemenea posibil a se utiliza un
schimbător de ioni de tip bazic.

O altă metodă de esterificare
utilizează săruri metalice sau săruri cu

baze organice azotoase, de exemplu amoniu sau săruri substituite cu amoniu. Este preferabil să se utilizeze săruri ale metalelor alcaline sau alcalino - pământoase, dar poate fi utilizată, de asemenea, orice altă sare metalică. Agenții de esterificare sunt, de asemenea în acest caz cei menționați mai sus și același lucru se aplică și la solvenți. Este preferabil a se utiliza solvenți aprotici, de exemplu dimetilsulfoxid sau dimetilformamidă.

În esterii obținuți în conformitate cu această procedură sau în conformitate cu alte proceduri descrise mai jos, grupările carboxilice libere ale esterilor parțial pot fi saponificate, dacă se dorește, într-un mod în sine cunoscut.

Metoda B: esterii hialuronici pot fi de asemenea preparați printr-o metodă care constă în tratarea sării cuaternare de amoniu a acidului hialuronic cu un agent de esterificare, preferabil un solvent organic de tipul aprotic.

Drept solvenți organici este preferabil să se utilizeze solvenți aprotici, cum ar fi dialchilsulfoxizii, dialchilcarboxamide, cum ar fi în special dialchilsulfoxizi dialchili inferiori, în mod special dimetil - sulfoxidul, precum și dialchilamide de alchili inferiori ai acizilor alifatici inferiori, cum ar fi dimetil sau dietil - formamidă, sau dimetil sau dietilacetamidă.

Totuși, și alți solvenți trebuie luați în considerare, care nu sunt întotdeauna aprotici, cum ar fi alcoolii, eteri, cetone, ester, în mod special alcoolii și cetonele alifactice sau heterociclice cu un punct de fierbere scăzut, cum ar fi hexafluoroizopropanol, trifluoroetanol și N - metilpirolidonă.

Reacția se efectuează preferabil într-un domeniu de temperatură care variază între aproximativ 0°C și 100°C, în special între aproximativ 25°C și 75°C, de exemplu la aproximativ 30°C.

Esterificarea este condusă preferabil prin adăugarea gradată a agentului de esterificare la sarea de amoniu menționată mai sus și la unul dintre solvenții menționați mai sus, de exemplu la dimetilsulfoxid.

Drept agent de alchilare este po-

sibil să se utilizeze unul din cei menționați mai sus, în mod special hidrocarburile halogenate, de exemplu alchil halogenii. Drept săruri cuaternare de amoniu care se utilizează ca materie primă pot fi de preferință tetraalchilații de amoniu inferiori, cu grupările alchil având de preferință un număr de atomi de carbon cuprins între 1 și 6. În majoritatea cazurilor este utilizat hialuronat de tetrabutilamoniu. Aceste săruri cuaternare de amoniu se pot prepara prin reacția unei sări metalice a acidului hialuronic, preferabil una din cele menționate mai sus, în mod special săruri de sodiu sau potasiu, în soluție apoasă, cu o rășină sulfonică saponificată cu o bază cuaternară de amoniu.

O variantă a procedurii descrise anterior constă în reacția dintre sarea de potasiu sau de sodiu a acidului hialuronic, suspendată într-o soluție corespunzătoare cum ar fi dimetilsulfoxidul și un agent de alchilare corespunzător, în prezența unor cantități catalitice de sare cuaternară de amoniu, cum ar fi iodura de tetrabutilamoniu.

Pentru prepararea esterilor acidului hialuronic este posibil să se utilizeze acizi hialuronici de orice origine, cum ar fi de exemplu acizii extrași din materiile prime naturale menționate mai sus, de exemplu din creasta cocoșilor. Prepararea unor asemenea acizi este descrisă în literatură. De asemenea, este preferabil să se utilizeze acizi hialuronici purificați. Sunt în mod special utilizați acizii hialuronici conținând fracțiuni moleculare ale acizilor integrali obținuți direct prin extracție din materiale organice cu greutate moleculară variind într-un domeniu larg, de exemplu de la aproximativ 90% - 80% (greutate moleculară egală cu 11,7 - 10,4 milioane) până la 0,2% (greutate moleculară egală cu 30.000), din greutatea moleculară a acidului integral având o greutate moleculară de 13 milioane, preferabil între 5% și 0,2%. asemenea fracțiuni pot fi obținute prin diferite procedee descrise în literatură, cum ar fi hidroliză, oxidare, procedeu enzimatic sau procedeu fizic, cum ar fi procedeele mecanice sau cu ajutorul radiațiilor. Pri

mele extracte se obțin prin urmare adeseori în timpul acestor procedee publicate (de exemplu vazi articolul lui Balazs și alții indicați mai sus în "Cosmetics & Toiletries").

Separarea și purificarea fracțiunilor moleculare se realizează prin tehnici cunoscute, de exemplu prin filtrare moleculară.

Se mai pot utiliza fracțiunile purificate obținute din acid hialuronic, ca de exemplu cele descrise în cererea de brevet **EP 0138572**.

Saponificarea acidului hialuronic cu metalele de mai sus, pentru prepararea sărurilor ca materii prime pentru procedeul de esterificare specială descris mai sus, este realizată într-o manieră în sine cunoscută, de exemplu prin reacția dintre acidul hialuronic cu o cantitate calculată de bază, de exemplu cu hidrați alcalini sau cu săruri bazice ale unor asemenea metale, cum ar fi carbonați sau bicarbonați.

Este posibil să se saponifice toate grupările carboxilice ale esterilor parțial saponificați, grupe rămase sau numai o parte din ele, dozând cantitățile bazei astfel încât să se obțină gradul de saponificare stoichiometric dorit. Cu un grad de saponificare corect se pot obține esteri având un domeniu larg al diferitelor constante de disociere și care prin urmare, dă pH-ul dorit, în soluție, sau "in situ" în timpul acțiunii terapeutice.

Esterii acidului alginic Esterii acidului alginic care pot fi utilizați în prezenta invenție pot fi preparați așa cum se descrie în brevet EP A O 251 905 A2 pornind de la săruri cuaternare de amoniu ale acidului alginic cu un agent de esterificare, într-un solvent organic, de preferință aprotic, cum ar fi dialchil-sulfoxizii, în special dimetilsulfoxidul, și alchil dialchilamide inferioare ale acizilor alifatici inferiori, cum ar fi dimetil sau dietilformamidă sau dimetil- sau detil-acetamidă. Este posibil, totuși, a se utiliza și alți solvenți care nu sunt întotdeauna aprotici, cum ar fi alcoolii, eteri, cetone, esteri, în special alcoolii alifatici sau heterociclici și cetone având temperatură de fierbere scăzută, cum ar

fi hexafluoroizopropanol sau trifluor-oetanol. Reacția are loc de preferință la temperaturi cuprinse între aproximativ 0°C și 100°C, dar în mod special între aproximativ 25°C și 75°C, de exemplu la aproximativ 30°C.

Esterificarea este condusă preferabil prin adăugarea gradată a agentului de esterificare la sarea cuaternară de amoniu menționată mai sus, dizolvată în unii dintre solvenții menționați, de exemplu în dimetilsulfoxid. Ca agenți de alchilare, pot fi utilizați cei menționați mai sus, în special hidrocarburi clorurate, de exemplu alchil cloruri.

Procedeul de esterificare preferat, cuprinde, prin urmare, reacția, într-un solvent organic, a sării cuaternare de amoniu a acidului alginic cu o cantitate stoichiometrică dintr-un compus având formula

A - X

în care A este selectat dintr-un grup constând din radicali alifatici, aralifatici, cicloalifatici, alifatici-cicloalifatici și heterociclici, iar X este un atom de halogen și în care cantitatea stoichiometrică de A - X este determinată prin gradul de esterificare dorit.

Drept săruri cuaternare de amoniu, este preferabil a se utiliza tetra-alchilați de amoniu inferiori, grupele alchil având preferențial între 1 și 6 atomi de carbon. În majoritatea cazurilor este utilizat alginatul de tetrabutilamoniu. Aceste săruri cuaternare de amoniu pot fi preparate prin reacția dintre o sare metalică a acidului alginic, preferabil una din cele menționate mai sus, în special sare de sodiu sau de potasiu, în soluție apoasă, și o rășină sulfonică saponificată cu o bază cuaternară de amoniu.

O variantă a procedeului specificat anterior constă în reacția dintre o sare de potasiu sau sodiu a acidului alginic suspendată într-o soluție corespunzătoare cum ar fi dimetilsulfoxidul, cu un agent de alchilare adecvat în prezența unei cantități de sare cuaternară de amoniu drept catalizator, cum ar fi iodură de tetrabutilamoniu. Acest procedeu face posibilă obținerea de esteri totali ai acidului alginic.

Pentru prepararea noilor esteri este posibil a se utiliza acizi alchilici de orice proveniență. Prepararea acestor acizi este descrisă în literatură. Este preferabil să se utilizeze acizi alginici purificați.

La esterii parțiali este posibil să se saponifice toate grupările carboxil rămase sau numai o parte a acestora, dozându-se cantitatea de bază astfel încât să se obțină gradul stoichiometric de saponificare dorit. Prin stabilirea corectă a gradului de saponificare, este posibil să se obțină esteri având un domeniu larg al diferitelor constante de disociere, obținându-se în acest fel pH-ul dorit în soluții sau "in situ" pe durata aplicațiilor terapeutice.

ALAFF 11, esterul benzilic al acidului alginic și ALAFF 7, esterul etilic al acidului alginic sunt în mod deosebit utilizați în realizarea prezentelor membrane compozite.

Invenția de față prezintă avantajul obținerii unei membrane compozite care asociază în mod favorabil proprietățile de biocompatibilitate cu bioabsorbabilitate și cu biodegradabilitate, având și o rezistență mecanică mărită.

Se dau, în continuare, exemple de realizare a invenției în legătură și cu fig 1...3 care reprezintă:

- fig. 1, reprezintă o diagramă care ilustrează stadiile de preparare a membranei compozite conform invenției;

- fig. 2, reprezintă rețeaua cu ochiuri pentru firele HYAFF 7 care rezultă din procedeul conform exemplului 27;

- fig. 3, reprezintă rețeaua cu ochiuri HYAFF 7 din fig. 2 după aplicarea rețelei polimerice.

Exemplul 1. Membranele compozite cu caracteristicile arătate mai sus pot fi produse pornind de la rețele de ranforsare constituite după cum urmează:

Conform fig. 1, într-un vas 1 se prepară o soluție de polimer de o concentrație cuprinsă între aproximativ 80 mg/ml și aproximativ 180 mg/ml care este alimentată cu o pompă dozatoare cu roți dințate 2 într-o mașină de filare pentru extrudare umedă, având un număr de găuri cuprinse între apro-

ximativ 30 și aproximativ 120 de găuri, fiecare măsurând între aproximativ 55 microni și aproximativ 140 microni în diametru. Firul multiplu extrudat trece de aici într-o baie de coagulare 3 și este apoi transportat cu ajutorul unor role de transport în trei băi succesive unde este spălat 4, 5, 6. Raportul dintre viteza rolei a treia III și cea a primei role I este denumit raport de tracțiune și variază între aproximativ 1 și 1,3, în timp ce viteza rolelor variază între aproximativ 2 și aproximativ 30 rpm (revoluții / minut). Odată ce a fost trecut prin băile de spălare, firul multiplu este uscat cu aer cald 7 la o temperatură care variază între aproximativ 40°C și aproximativ 55°C și este apoi înfășurat pe o mașină de bobinat 8. Numărul denier al firului variază între aproximativ 150 și aproximativ 400 denier. Firul multiplu este apoi răsucit între aproximativ 90 și aproximativ 200 ori per metru și țesut pe un război de țesut 9 într-o țesătură 10 împletită fără încrețituri cu o măsură cuprinsă între aproximativ 10 și aproximativ 16. După ce iese din războiul de țesut, țesătura este alimentată pe un calandru 11 care o subțiază. Rețeaua polimerică este alimentată între două perii cu aer 14, care pulverizează pe aceasta o soluție de polimer cu o concentrație cuprinsă între aproximativ 30 mg/ml și aproximativ 120 mg/ml. Solventul care poate fi utilizat pentru a forma această soluție de polimer poate fi un solvent aprotic, și poate include o amidă a acidului carboxilic, în special o dialchilamidă a unui acid alifatic cu 1 până la 5 atomi de carbon și derivând din grupe alchil cu 1 până la 6 atomi de carbon, și un sulfoxid organic, care este un dialchilsulfoxid cu grupe alchil având maximum 6 atomi de carbon, cum ar fi în mod special, dimetilsulfoxidul sau dietilsulfoxidul, și un solvent fluorurat cu punct de fierbere scăzut, cum este hexafluoroizopropanol. Compusul N-metil pirolidonă este, de asemenea, utilizabil. Rețeaua cu ochiuri de ranforsare pulverizată, trece într-o baie de coagulare 15, apoi într-o cameră 17 de spălare, și într-o cameră 17 de uscare cu cilindrii încălziți la o

temperatură care variază între aproximativ 40°C și aproximativ 55°C.

Băile de coagulare 3 și 15 sunt din oțel inoxidabil, și sunt de forma unui triunghi răsturnat astfel încât solventul de solubilizare extras poate fi depozitat în partea cea mai adâncă a acestuia, pe când materialul care se formează poate fi ținut în contact cu solventul de coagulare care se formează poate fi ținut în contact cu solventul de coagulare proaspăt.

Procesul de coagulare este de fapt un proces de extracție prin care, dintr-o soluție de polimer și solvent, poate fi efectuată extracția solventului de solubilizare și solidificarea polimerului prin adăugarea unui al doilea solvent, de exemplu etanol, în care solventul de solubilizare, de exemplu dimetilsulfoxidul, este solubil, și polimerul este insolubil.

Prepararea esterului propilic (parțial) al acidului hialuronic (HY) având 50% din grupările carboxilice esterificate și 50% din grupările carboxilice saponificate (Na), se realizează astfel:

12,4 g sare tetrabutilamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 170000, corespunzând la 20 m echivalenți unitate de monomer, sunt solubilizati în 620 ml de dimetilsulfoxid la 25°C. Se adaugă 1,8 g (10,6 m echivalenți) iodură de propil, iar soluția rezultată este menținută la temperatura de 30°C timp de 12 ore.

La o soluție conținând 62 ml de apă și 9 g clorură de sodiu se adaugă la soluția de mai sus, iar amestecul rezultat este turnat încet în 3.500 ml de acetonă sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de trei ori consecutiv cu 500 ml dintr-un amestec acetonă/apă 5:1 și de trei ori consecutiv cu acetonă, iar în final uscat sub vacuum timp de opt h la temperatura de 30°C.

Produsul este apoi dizolvat în 55 ml de apă conținând un procent de clorură de sodiu, iar soluția este turnată încet în 3000 ml de acetonă sub agitare continuă. Se obține un precipitat care se filtrează și se spală de două ori cu 500 ml dintr-un amestec acetonă/apă (5:1)

și de trei ori consecutiv cu 500 ml de acetonă, iar în final uscat sub vacuum timp de 24 h la temperatura de 30°C. Se obțin 7,9 g ester propilic parțial în titru. determinarea cantitativă a grupelor ester este efectuată folosind metoda lui R.H. Cundiff și P.C. Markunas [Anal. Chem. 33, 1028-1030, (1961)].

Exemplul 2. Prepararea esterului izopropilic (parțial) al acidului hialuronic (HY) conținând 50% din grupările carboxilice esterificate și 50% din grupările carboxilice saponificate (Na) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutilamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 160000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate de monomer sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, se adaugă apoi 1,8 g (10,6 m echivalenți) iodură de izopropil, iar soluția rezultată este menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

O soluție conținând 62 ml de apă și 9 g de clorură de sodiu este adăugată la soluția preparată ca mai sus, iar amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml acetonă sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de trei ori consecutiv cu 500 ml dintr-un amestec de acetonă/apă (5:1) și de trei ori consecutiv cu acetonă, iar în final uscat sub vacuum timp de opt h la temperatura de 30°C.

Produsul este apoi dizolvat în 550 ml de apă conținând un procent de clorură de sodiu, iar soluția este turnată încet în 3000 ml de acetonă sub agitare continuă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de două ori consecutiv cu 500 ml dintr-un amestec acetonă/apă (5:1) și de trei ori consecutiv cu 500 ml de acetonă, iar în final uscat sub vacuum timp de 24 h la temperatura de 30°C. Se obțin în titru 7,8 g de compus izopropil ester parțial. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice este efectuată utilizând metoda lui R.H. Cundiff și P.C. Markunas [Anal. Chem. 33, 1028-1030 (1961)].

Exemplul 3. Esterul etilic (parțial) al acidului hialuronic (HY) având 75% din

grupările carboxilice esterificate și 25% din grupările carboxilice saponificate (Na) se prepară astfel:

12,4 g sare de tetrabutylamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 250000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate de monomer sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C. Se adaugă apoi 2,5 g (15,9 m echivalenți) iodură de etil, iar soluția rezultată este menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

Se adaugă o soluție conținând 62 ml de apă și 9 g de clorură de sodiu, iar amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml acetonă sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de trei ori consecutiv cu 500 ml dintr-un amestec de acetonă/apă (5:1) și de trei ori consecutiv cu acetonă, iar în final uscat sub vacuum timp de opt h la temperatura de 30°C.

Produsul este apoi dizolvat în 550 ml de apă conținând 1% clorură de sodiu, iar soluția este turnată încet în 3000 ml de acetonă sub agitare continuă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de două ori consecutiv cu 500 ml dintr-un amestec acetonă/apă (5:1) și de trei ori consecutiv cu 500 ml de acetonă, iar în final uscat sub vacuum timp de 24 h la temperatura de 30°C. Se obțin în titru 7,9 g de compus etilester parțial. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice ale acestui compus a fost efectuată folosind aceeași metodă ca și cea din exemplele anterioare [R.H. Cundiff și P.C. Markunas [Anal. Chem. 33, 1028-1030 (1961)]]].

Exemplul 4. Prepararea esterului metilic (parțial) a acidului hialuronic (HY) conținând 75% din grupările carboxilice esterificate și 25% din grupările carboxilice saponificate (Na) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutylamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 80000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, apoi se adaugă 2,26 g (15,9 m echivalenți) iodură de

metil, iar soluția rezultată este menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

La soluția preparată mai sus, se adaugă o soluție conținând 62 ml de apă și 9 g clorură de sodiu, iar amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml acetonă sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de trei ori consecutiv cu 500 ml dintr-un amestec de acetonă/apă (5:1) și de trei ori consecutiv cu acetonă, iar în final uscat sub vacuum timp de opt h la temperatura de 30°C.

Produsul este apoi dizolvat în 550 ml de apă conținând un procent de clorură de sodiu, iar soluția este turnată încet în 3000 ml acetonă sub agitare continuă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de două ori consecutiv cu 500 ml dintr-un amestec acetonă/apă (5:1) și de trei ori consecutiv cu 500 ml de acetonă, iar în final uscat sub vacuum timp de 24 h la temperatura de 30°C. S-au obținut în titru 7,8 g de ester metilic parțial. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice din acest compus a fost efectuată folosind metoda din exemplele anterioare [R.H. Cundiff și P.C. Markunas [Anal. Chem. 33, 1028-1030 (1961)]]].

Exemplul 5. Prepararea esterului metilic al acidului hialuronic (HY) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutyl a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 120000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, apoi se adaugă 3 g (21,2 m echivalenți) iodură de metil, iar soluția rezultată este menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

Amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml de acetat de etil sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de trei ori consecutiv cu 500 ml de acetat de etil și în final uscat sub vacuum timp de douăzeci și patru de h la temperatura de 30°C.

Se obțin 8 g în titru de produs de ester etilic. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice din produs a fost

efectuată folosind metoda din exemplele anterioare [R.H. Cundiff și P.C. Markunas *Anal. Chem.* 33, 1028-1030 (1961)].

Exemplu 6. Prepararea esterului etilic al acidului hialuronic (HY) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutilamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 85000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, apoi se adaugă 3,3 g (21,2 m echivalenți) iodură de etil, iar soluția rezultată este menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

Amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml de acetat de etil sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de trei ori consecutiv cu 500 ml de acetat de etil, iar în final uscat sub vacuum timp de douăzeci și patru de h la temperatura de 30°C.

Se obțin 8 g de produs ester etilic în titru. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice din produs a fost efectuată folosind metoda din exemplele anterioare [R.H. Cundiff și P.C. Markunas, *Anal. Chem.* 33, 1028-1030, 1961].

Exemplu 7. Prepararea esterului propilic al acidului hialuronic (HY) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutilamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 170000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, apoi se adaugă 3,6 g (21,2 m echivalenți) iodură de propil, iar soluția rezultată este menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

Amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml de acetat de etil sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de trei ori consecutiv cu 500 ml de acetat de etil, iar în final uscat sub vacuum timp de douăzeci și patru de h la temperatura de 30°C.

Se obțin 8,3 g în titru de produs ester propilic. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice din produs a fost efectuată folosind metoda din exemplele anterioare [R.H. Cundiff și P.C. Markunas, *Anal. Chem.* 33, 1028-1030, 1961].

Exemplul 8. Prepararea esterului butilic (parțial) al acidului hialuronic (HY) conținând 50% grupări carboxilice esterificate și 50% grupări carboxilice saponificate (Na) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutilamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 620000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, se adaugă 1,95 g (10,6 m echivalenți) iodură de n - butil, iar soluția rezultată este menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

O soluție conținând 62 ml apă și 9 g clorură de sodiu se adaugă la soluția preparată ca mai sus, amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml de acetonă sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de trei ori consecutiv cu 500 ml de acetonă/apă (5:1) și de trei ori consecutiv cu acetonă, iar în final uscat sub vacuum timp de opt h la temperatura de 30°C.

Produsul este apoi dizolvat în 550 ml de apă conținând 1% clorură de sodiu, iar soluția este turnată încet în 3000 ml de acetonă sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de două ori consecutiv cu 500 ml amestec acetonă/apă (5:1) și de trei ori consecutiv cu 500 ml de acetonă, iar în final este uscat sub vacuum timp de 24 de h la temperatura de 30°C. Se obțin în titru 8 g de compus ester butilic parțial. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice este efectuată folosind metoda din exemplele anterioare [R.H. Cundiff și P.C. Markunas *Anal. Chem.* 33, 1028-1030 1961].

Exemplul 9. Prepararea esterului etoxi - carbonilmetilic (parțial) al acidului hialuronic (HY) cu 75% din grupările carboxilice esterificate și 25% din grupările carboxilice saponificate (Na) se

realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutilamină a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 180000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, apoi se adaugă 2 g de iodură de tetrabutilamoniu și 1,84 g (15 m echivalenți) cloroacetați de etil, iar soluția rezultată este menținută timp de douăzeci și patru de h la temperatura de 30°C.

O soluție conținând 62 ml apă și 9 g clorură de sodiu se adaugă la soluția preparată mai sus, iar amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml acetonă sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de trei ori consecutiv cu 500 ml dintr-un amestec format din acetonă/apă (5:1) și de trei ori consecutiv cu acetonă, iar în final uscat sub vacuum timp de opt h la temperatura de 30°C.

Produsul este apoi dizolvat în 550 ml de apă conținând 1% clorură de sodiu, iar soluția este turnată încet în 3000 ml de acetonă sub agitare continuă și constantă.

Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de două ori consecutiv cu 500 ml dintr-un amestec format din acetonă/apă în raport de 5:1 și de trei ori consecutiv cu 500 ml de acetonă, iar în final este uscat sub vacuum timp de douăzeci și patru de h la temperatura de 30°C.

Se obțin 10 g de compus etoxycarbonil metil ester parțial considerat sub formă de titru. Determinarea cantitativă a grupărilor de ester etoxilic este efectuată folosind metoda din exemplele anterioare [R.H. Cundiff și P.C. Markunas, *Anal.Chem.* 33, 1028-1030 1961].

Exemplul 10. Prepararea esterului *n*-pentilic al acidului hialuronic (HY) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutilamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 620000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică a fost dizolvată în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, apoi s-a adăugat 3,8 g (25 m echivalenți) bromură de *n*-

pentil și 0,2 g de iodură de tetrabutilamoniu și soluția menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

Amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml acetat de etil sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de patru ori consecutiv cu 500 ml de acetat de etil, iar în final uscat sub vacuum timp de opt h la temperatura de 30°C.

Se obțin 8,7 g în titru de produs ester *n*-pentilic. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice este efectuată utilizând metoda descrisă în paginile 169 - 172 de către Siggia S. și Hanna J.G. *Analiza organică cantitativă via grupe funcționale*, Ediția a 4-a, John Wiley and Sons.

Exemplul 11. Prepararea esterului isopentilic al acidului hialuronic (HY) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutilamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 170000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, se adaugă apoi 3,8 g (25 m echivalenți) bromură de iso-pentil și 0,2 g de iodură de tetrabutilamoniu, iar soluția este menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

Amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml acetat de etil sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de patru ori consecutiv cu 500 ml de acetat de etil și uscat în final sub vacuum timp de douăzeci și patru de h la temperatura de 30°C.

Se obțin 8,6 g de produs ester izopentilic în titru. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice este efectuată în conformitate cu metoda descrisă în paginile 169 - 172 de către Siggia S. și Hanna J.G. "Analiza organică cantitativă via grupe funcționale" Ediția a 4-a, John Wiley and Sons.

Exemplul 12. Prepararea esterului benzilic al acidului hialuronic (HY) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutilamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 170000 corespunzând la 20m

echivalenți unitate monomerică sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, se adaugă 4,5 g (25 m echivalenți) benzil și 0,2 g de iodură de tetrabutilamoniu, iar soluția este menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

Amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml acetat de etil sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de patru ori consecutiv cu 500 ml de acetat de etil și uscat în final timp de douăzeci și patru de h la temperatura de 30°C.

S-au obținut 9 g de produs ester benzilic în titru. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice este efectuată în conformitate cu metoda descrisă în paginile 169 - 172 de către Siggia S. și Hanna J.G. "Analiza organică cantitativă via grupe funcționale" Ediția a 4-a, John Wiley and Sons.

Exemplul 13. Prepararea esterului β - feniletic al acidului hialuronic (HY) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutilamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 125000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, se adaugă apoi 4,6 g (25 m echivalenți) 2 - brometilbenzen și 185 mg de iodură de tetrabutilamoniu, iar soluția este menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

Amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml acetat de etil sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de patru ori consecutiv cu 500 ml de acetat de etil, iar în final uscat timp de douăzeci și patru de h la temperatura de 30°C.

S-au obținut 9,1 g ester β - feniletic. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice este efectuată în conformitate cu metoda descrisă în paginile 169 - 172 de către Siggia S. și Hanna J.G. "Analiza organică cantitativă via grupe funcționale" Ediția a 4-a, John Wiley and Sons.

Exemplul 14. Prepararea esterului benzilic al acidului hialuronic (HY) se

realizează astfel:

3 g sare de potasiu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 162000 sunt suspendate în 600 ml de dimetilsulfoxid; se adaugă apoi 120 mg iodură de tetrabutilamoniu și 2,4 g de bromură de benzil.

Suspensia este menținută sub agitare timp de douăzeci și opt h la temperatura de 30°C. Amestecul rezultat este turnat încet în 1000 ml acetat de etil sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de patru ori consecutiv cu 150 ml de acetat de etil, iar în final timp de douăzeci și patru de h la temperatura de 30°C.

Se obțin 3,1 g de produs ester benzilic. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice este efectuată în conformitate cu metoda descrisă în paginile 169 - 172 de către Siggia S. și Hanna J.G. *Analiza organică cantitativă via grupe funcționale* Ediția a 4-a, John Wiley and Sons.

Exemplul 15. Prepararea esterului propilic (parțial) al acidului hialuronic (HY) cu 85% grupări carboxilice esterificate și 15% grupări carboxilice saponificate (Na) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutilamină a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 165000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, se adaugă 2,9 g (17 m echivalenți) de iodură de propil, iar soluția rezultată este menținută timp de 12 de h la temperatura de 30°C.

Se adaugă apoi o soluție conținând 62 ml apă și 9 g clorură de sodiu, iar amestecul rezultat este turnat cu înclinătorul în 3500 ml acetonă sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de trei ori consecutiv cu 500 ml dintr-un amestec format din acetonă/apă în raport de 5:1 și de trei ori consecutiv cu acetonă, iar în final uscat timp de opt h la temperatura de 30°C.

Produsul este apoi dizolvat în 550 ml de apă conținând 1% clorură de sodiu, iar soluția este turnată încet în 3000 ml de acetonă sub agitare cons

tantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de două ori consecutiv cu 500 ml dintr-un amestec de acetonă/apă în raport de 5:1 și de trei ori consecutiv cu 500 ml de acetonă și uscat în final timp de douăzeci și patru de h la temperatura de 30°C.

S-au obținut 8 g de compus ester propilic parțial. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice este efectuată folosind metoda din R.H. Cundiff și P.C. Markunas, *Anal. Chem.* 33, 1028-1030 (1961).

Exemplul 16. Prepararea esterului *n* - octilic al acidului hialuronic (HY) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutilamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 170000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, se adaugă 4,1 g [21,2 m echivalenți] 1 - bromooctan și soluția este menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

Amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml acetat de etil sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de patru ori consecutiv cu 500 ml de acetat de etil iar în final uscat sub vacuum timp de douăzeci și patru de h la temperatura de 30°C.

S-au obținut 9,3 g de produs ester octilic. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice este efectuată folosind metoda descrisă de Siggia S. și Hanna J.G. în *Analiza organică cantitativă via grupe funcționale*, Ediția a 4-a, John Wiley and Sons, paginile 169-172.

Exemplul 17. Prepararea esterului isopropilic al acidului hialuronic (HY) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutilamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 170000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, se adaugă 2,6 g [21,2 m echivalenți] bromură de izopropil, iar soluția este menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

Amestecul rezultat este turnat

încet în 3500 ml acetat de etil sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de patru ori consecutiv cu 500 ml de acetat de etil, iar în final, uscat sub vacuum timp de douăzeci și patru de h la temperatura de 30°C.

S-au obținut 8,3 g de produs ester isopropilic. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice este efectuată folosind metoda cunoscută din exemplele anterioare [R.H. Cundiff și P.C. Markunas [*Anal. Chem.* 33, 1028-1030 (1961)]]].

Exemplul 18. Prepararea esterului 2,6 - diclorbenzilic al acidului hialuronic (HY) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutilamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 170000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, se adaugă apoi 5,08 g [21,2 m echivalenți] bromură de 2,6 - diclorbenzil, iar soluția este menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

Amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml acetat de etil sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de patru ori consecutiv cu 500 ml de acetat de etil, iar în final uscat sub vacuum timp de douăzeci și patru de h la temperatura de 30°C.

S-au obținut 9,7 g de produs ester 2,6 - diclorobenzilic. Determinarea cantitativă a grupărilor de ester este efectuată folosind metoda descrisă de Siggia S. și Hanna J.G. în "*Analiza organică cantitativă via grupe funcționale*" Ediția a 4-a, John Wiley and Sons, paginile 169-172.

Exemplul 19. Prepararea esterului 4 - terpbutilbenzilic al acidului hialuronic (HY) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutilamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 170000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, se

adaugă 4,81 g (21,2 m echivalenți) bromură de 4 - *tert*-butilbenzil, iar soluția este menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

Amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml acetat de etil sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de patru ori consecutiv cu 500 ml de acetat de etil, și uscat în final sub vacuum timp de douăzeci și patru de h la temperatura de 30°C. S-au obținut 9,8 g de produs ester 4 - *tert*-butilbenzolic în titru. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice este efectuată folosind metoda descrisă de Siggia și Hanna J.G. în *Analiza organică cantitativă via grupe funcționale*, Ediția a 4-a, John Wiley and Sons, paginile 169-172.

Exemplul 20. Prepararea esterului heptadecilic al acidului hialuronic (HY) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutylamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 170000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, se adaugă apoi 6,8 g (21,2 m echivalenți) bromură de heptadecil, iar soluția este menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

Amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml acetat de etil sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de patru ori consecutiv cu 500 ml de acetat de etil, și uscat în final sub vacuum timp de 24 h la temperatura de 30°C. S-au obținut 11 g de produs ester heptadecilic. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice este efectuată folosind metoda descrisă de Siggia S. și Hanna J.G. în *Analiza organică cantitativă via grupe funcționale* Ediția a 4-a, John Wiley and Sons, paginile 169-172.

Exemplul 21. Prepararea esterului octadecilic al acidului hialuronic (HY) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutylamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 170000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică sunt

solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, se adaugă apoi 7,1 g (21,2 m echivalenți) bromură de octadecil, iar soluția este menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

Amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml acetat de etil sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de patru ori consecutiv cu 500 ml de acetat de etil și uscat în final sub vacuum timp de 24 h la temperatura de 30°C. S-au obținut 11 g de produs ester octadecilic în titru. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice este efectuată folosind metoda descrisă de Siggia S. și Hanna J.G. în *Analiza organică cantitativă via grupe funcționale*, Ediția a 4-a, John Wiley and Sons, paginile 169-172.

Exemplul 22. Prepararea esterului 3 - fenilpropilic al acidului hialuronic (HY) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutylamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 170000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică sunt solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C, se adaugă apoi 4,22g (21,2 m echivalenți) bromură de 3 - fenil - propil, iar soluția este menținută timp de 12 h la temperatura de 30°C.

Amestecul rezultat este turnat încet în 3500 ml acetat de etil sub agitare constantă. Se formează un precipitat care este filtrat și spălat de patru ori consecutiv cu 500 ml de acetat de etil, și uscat în final sub vacuum timp de 24 h la temperatura de 30°C. S-au obținut 9 g de produs ester 3 - fenilpropilic în titru. Determinarea cantitativă a grupărilor esterice este efectuată folosind metoda descrisă de Siggia S. și Hanna J.G. în *Analiza organică cantitativă via grupe funcționale*, Ediția a 4-a, John Wiley and Sons, paginile 169-172.

Exemplul 23. Prepararea esterului 3,4,5 - trimetoxi - benzilic al acidului hialuronic (HY) se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutylamoniu a acidului hialuronic cu o greutate moleculară de 170000 corespunzând la 20 m echivalenți unitate monomerică

sunt solubilizate în 620 ml de dime-
tilsulfoxid la temperatura de 25°C, se
adaugă apoi 4,6 g (21,2 m echivalenți)
3,4,5 - trimetoxibenzil clorură, iar soluția
este menținută timp de 24 h la
temperatura de 30°C.

Amestecul rezultat este turnat
încet în 3500 ml acetat de etil sub agi-
tare constantă. Se formează un pre-
cipitat care este filtrat și spălat de patru
ori consecutiv cu 500 ml de acetat de
etil și uscat în final sub vacuum timp de
24 h la temperatura de 30°C. S-au
obținut 10 g de produs ester 3,4,5 -
trimetoxibenzil în titru. Determinarea can-
titativă a grupărilor esterice este efec-
tuată folosind metoda descrisă de Siggia
S. și Hanna J.G. în *Analiza organică
cantitativă via grupe funcționale*, Ediția a
4-a, John Wiley and Sons, paginile
169-172.

Exemplul 24. Prepararea este-
rului cinamilic al acidului hialuronic (HY)
se realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutylamoniu
a acidului hialuronic cu o greutate mole-
culară de 170000 corespunzând la 20
m echivalenți unitate monomerică sunt
solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la
temperatura de 25°C, se adaugă 4,2 g
(21,2 m echivalenți) bromură de cinamil,
iar soluția este menținută timp de 24 h
la temperatura de 30°C.

Amestecul rezultat este turnat
încet în 3500 ml acetat de etil sub
agitare constantă. Se formează un pre-
cipitat care este filtrat și spălat de patru
ori consecutiv cu 500 ml de acetat de
etil, și uscat în final sub vacuum timp de
24 h la temperatura de 30°C. S-au ob-
ținut 9,3 g de produs ester cinamilic în
titru. Determinarea cantitativă a gru-
părilor esterice este efectuată folosind
metoda descrisă de Siggia S. și Hanna
J.G. în *Analiza organică cantitativă via
grupe funcționale*, Ediția a 4-a, John
Wiley and Sons, paginile 169-172.

Exemplul 25. Prepararea este-
rului decilic al acidului hialuronic (HY) se
realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutylamoniu
a acidului hialuronic cu o greutate mole-
culară de 170000 corespunzând la 20

m echivalenți unitate monomerică sunt
solubilizate în 620 ml de dimetilsulfoxid la
temperatura de 25°C, se adaugă apoi
4,7 g (21,2 m echivalenți) bromodecan,
iar soluția este menținută timp de 12 h
la temperatura de 30°C.

Amestecul rezultat este turnat
încet în 3500 ml acetat de etil sub
agitare constantă. Se formează un pre-
cipitat care este filtrat și spălat de patru
ori consecutiv cu 500 ml de acetat de
etil, și uscat în final sub vacuum timp de
24 h la temperatura de 30°C. S-au
obținut 9,5 g de produs ester decilic în
titru. Determinarea cantitativă a grupă-
rilor esterice este efectuată folosind
metoda descrisă de Siggia S. și Hanna
J.G. în *"Analiza organică cantitativă via
grupe funcționale"* Ediția a 4-a, John
Wiley and Sons, paginile 169-172.

Exemplul 26. Prepararea este-
rului nonilic al acidului hialuronic (HY) se
realizează astfel:

12,4 g sare de tetrabutylamoniu
a acidului hialuronic cu o greutate mole-
culară de 170000 corespunzând la
20 m echivalenți unitate monomerică
sunt solubilizate în 620 ml de dime-
tilsulfoxid la temperatura de 25°C, se
adaugă apoi 4,4 g (21,2 m echivalenți)
de 1 - bromo-nonan, iar soluția este men-
ținută timp de 12 h la temperatura de
30°C.

Amestecul rezultat este turnat
încet în 3500 ml acetat de etil sub
agitare constantă. Se formează un pre-
cipitat care este filtrat și spălat de patru
ori consecutiv cu 500 ml de acetat de
etil, și uscat în final sub vacuum timp de
24 h la temperatura de 30°C. S-au
obținut 9 g de produs în titru ester
nonilic. Determinarea cantitativă a gru-
părilor esterice este efectuată folosind
metoda descrisă de Siggia S. și Hanna
J.G. în *Analiza organică cantitativă via
grupe funcționale*, Ediția a 4-a, John
Wiley and Sons, paginile 169-172.

În scopuri pur ilustrative, sunt
date mai jos unele exemple de modul
cum pot fi produse membranele com-
pozite conform prezentei invenții, precum
și modul în care acestea pot fi utilizate în
practica curentă.

Exemplul 27. S-au preparat membrane compozite conținând esterul benzilic al acidului hialuronic HYAFF 11, respectiv acidul hialuronic esterificat în proporție de 100% cu alcool benzilic, cu o rețea de ranforesare cuprinzând esterul etilic al acidului hialuronic HYAFF 7, respectiv acidul hialuronic esterificat în proporție de 100% cu etanol, cu greutatea de bază 14 mg/cm², grosime 0,25 mm, rezistență minimă la rupere prin întindere când este în stare uscată de 400 kg/cm² și elongație 7%, respectiv rezistență minimă de rupere la întindere și elongație când este în stare umedă de 50 kg/cm² și 55%, rezistență minimă la uzură când este în stare uscată de 90 kg/cm², rezistență minimă la uzură când este în stare umedă de 50 kg/cm², în felul următor:

Rețeaua cu ochiuri HYAFF 7 a fost obținută pornind de la o soluție de HYAFF 7 dimetilsulfoxid cu o concentrație de 125 mg/ml, preparată în vasul 1 indicat în fig. 1. Soluția este alimentată cu ajutorul unei pompe dozatoare cu roți dințate 2 într-o mașină de filare pentru extrudare umedă având 100 de găuri, fiecare măsurând 65 microni în diametru.

Firul multiplu extrudat este trecut într-o baie de coagulare 3 conținând etanol absolut și apoi transportat pe role de transport în trei băi succesive de spălare 4, 5, 6, conținând, de asemenea, alcool absolut. Raportul dintre viteza rolei a treia III și viteza primei role I este denumit raport de tragere și are valoarea de 1,05, în timp ce vitezele rolelor individuale sunt: 23 rot/min. rola I, 24 rot/min rolele II și III, 25 rot/min rola IV. Odată ce filamentul multiplu a fost trecut prin băile de spălare, el este uscat cu aer cald 7 la o temperatură de 45°C și înfășurat pe o bobină 8. Filamentul este de 237 diner. Filamentul multiplu este apoi răsucit de 135 de ori per metru și împletit într-o mașină de împletit (tricotat) într-o împletitură netedă 9, 10 cu ochiuri de 14. Din mașina de tricotat împletitura este alimentată printr-un calandru 11, care o subțiază. În fig. 2, se arată rețeaua care rezultă din

procesul de fabricație.

Rețeaua polimerică este aplicată cu două perii cu aer 14 care pulverizează o soluție de HYAFF 11 în dimetilsulfoxid la o concentrație de 40 mg/ml. Rețeaua astfel pulverizată este trecută printr-o baie de coagulare 15 conținând etanol absolut, printr-o cameră de spălare 16 conținând apă distilată pură printr-o cameră de uscare specială 17 cu o temperatură de 50°C. Fig. 3 reprezintă produsul finit.

Exemplul 28. O membrană ranforsată, cuprinzând o rețea de ester benzilic parțial (75%) al acidului hialuronic, HYAFF 11p75, cu o rețea de ranforsare cuprinzând ester benzil total al acidului hialuronic, HYAFF 11, având o greutate de bază 10 mg/cm², grosime 0,15 mm, rezistență minimă de rupere prin întindere și elongație, în stare uscată 300 kg/cm² și respectiv 4%, rezistență minimă de rupere prin întindere și elongație, în stare umedă 40 kg/cm² și respectiv 45%, rezistență la uzură în stare uscată 120 kg/cm² și în stare umedă 60 kg/cm², a fost produsă conform următoarei proceduri:

HYAFF 11p75 este preparat din 10 g de acid hialuronic sub formă de sare de tetrabutylamoniu, greutate moleculară de 620, 76, egală cu 16,1 nmoli, care se solubilizează într-un amestec de N - metilpirolidonă / H₂O, în raport de 90/10, 2,5% în greutate, pentru a se obține 400 ml soluție. Soluția este răcită până la temperatura de 10°C, apoi se barbotează prin ea azot purificat timp de 30 min. Acesta este apoi esterificat cu 1,49 ml (12,54 nmoli) bromură de benzil. Soluția este scuturată ușor timp de 60 de h la temperatura de 15 - 20°C.

Purificarea ulterioară este realizată prin precipitare în acetat de etil urmată de adăugarea unei soluții saturate de clorură de sodiu și spălări ulterioare cu un amestec de acetat de etil/etanol absolut în raport de 80/20. Faza solidă este separată prin filtrare și tratată cu acetonă anhidră. S-au obținut în acest fel 6,8 g de produs, corespunzând unui randament de aproximativ

95%.

Rețeaua HYAFF 11 mesh a fost produsă pornind de la o soluție HYAFF 11 în dimetilsulfoxid la o concentrație de 145 mg/ml preparată în vasul 1 indicat în fig. 1. Soluția este alimentată cu o pompă dozatoare cu roți dințate 2 într-o mașină de filtrare pentru extrudare umedă cuprinzând 70 de găuri, fiecare măsurând 50 microni în diametru. Filamentul multiplu extras este trecut într-o baie de coagulare 3 conținând 90% alcool absolut și 10% apă distilată pură și apoi transportat pe role transportoare în trei băi succesive 4, 5, 6, acestea conținând, de asemenea, 90% alcool absolut și 10% apă distilată, pură. Raportul dintre viteza rolei a treia III și viteza primei role I este denumit raportul de tragere și are valoarea de 1,03, în timp ce vitezele rolelor individuale sunt: 20 rot/min rola I, 21 rot/min rolele II și III, 22 rot/min rola IV. Odată ce filamentul multiplu a fost trecut prin băile de spălare, el este uscat cu aer cald 7 la temperatura de 47°C și înfășurat pe o bobină 8. Firul rezultat este de 150 denier. Filamentul multiplu este apoi răsu-cit de 90 de ori per metru și împletit pe o mașină de tricatat într-o împletitură netedă 9, 10, cu ochiuri de 12. Din mașina de tricatat împletitura este alimentată pe un calandru 11 care o subțiază.

Rețeaua polimerică este aplicată de două perii cu aer 14 care pulverizează rețeaua cu o soluție de HYAFF 11p75 în dimetilsulfoxid la o concentrație de 30 mg/ml. Rețeaua astfel pulverizată este trecută printr-o baie de coagulare conținând etanol absolut, printr-o cameră de spălare conținând apă distilată, pură 16 și printr-o cameră de uscare specială 17 cu o temperatură de 45°C.

Exemplul 29. O membrană compozită cuprinzând o rețea de ester benzilic parțial (75%) al acidului hialuronic, HYAFF 11p75, cu o rețea de ranforsare cuprinzând un amestec de fibre de ester benzilic total al acidului hialuronic, HYAFF 11, și ester benzilic al acidului alginic, ALAFF 11 în procentaje egale, greutate de bază 16 mg/cm²,

grosime 0,25 mm, rezistență minimă de rupere prin întindere și elongație, în stare uscată 350 kg/cm² și respectiv 5%, rezistență minimă de rupere prin întindere și elongație, în stare umedă 100 kg/cm² și respectiv 35%, rezistență la uzură în stare uscată 110 kg/cm² și în stare umedă 70 kg/cm², a fost produsă în conformitate cu următoarea procedură.

Esterul benzilic al acidului alginic HYAFF 11 a fost preparat așa cum este descris în brevetul SUA 5147861 și EP A 0251905 A2: 10 g de tetrabutilamoniu a acidului alginic (23,9 m echivalenți) au fost solubilizate în 400 ml de dimetilsulfoxid la temperatura de 25°C. S-au adăugat 4,45 g (26 m echivalenți) bromură de benzil și 0,1 g de iodură de tetrabutilamoniu.

Soluția a fost bine agitată timp de 12 h, la temperatura de 30°C, și apoi turnată încet prin picurare regulată și sub agitare în 3,5 l de acetat de etil (sau toluen). Precipitatul este filtrat și apoi spălat de patru ori consecutiv cu acetat de etil și uscat sub vacuum timp de 24 de h la temperatura de 30°C. În acest fel s-au obținut 5 g de compus.

Rețeaua formată dintr-un filament multiplu de HYAFF 11 și ALAFF 11 în procentaje egale a fost obținută pornind de la două multifilamente distincte, unul de HYAFF 11 la 60 denier și altul de ALAFF 11 la 75 denier.

Multifilamentul de HYAFF 11 a fost obținut așa cum este descris în exemplul 2, în timp ce multifilamentul de ALAFF 11 a fost obținut după cum urmează: O soluție de ALAFF 11 în dimetilsulfoxid la o concentrație de 100 mg/ml este preparată în vasul 1 indicat în fig. 1. Soluția este alimentată cu o pompă dozatoare cu roți dințate 2 într-o mașină de filtrare pentru extrudare umedă având 35 de găuri, fiecare măsurând 50 microni în diametru. Filamentul multiplu extras este trecut într-o baie de coagulare 3 conținând 45% acetat de etil și 10% apă distilată, pură. El este apoi transportat pe role transportoare în trei băi succesive de spălare 4, 5, 6, conținând acetonă. Raportul

dintre viteza celei de a treia role III și viteza primei role I este denumit raportul de tragere și are valoarea de 1,1, în timp ce vitezele rolor individuale sunt: 20 rot/min rola I, 21 rot/min rolele II și III, 22 rot/min, rola IV. Odată ce filamentul multiplu a fost trecut prin băile de spălare, el este uscat cu aer cald **7** la temperatura de 55°C și înfășurat pe o bobină **8**. Filamentul HYAFF 11 de 60 denier și filamentul ALAFF 11 de 75 denier sunt combinate într-o mașină de răsucire, producându-se un multifilament de HYAFF 11 și ALAFF 11. Acesta este apoi răsucit de 90 de ori per metru și împletit într-o mașină de tricotat, într-o împletitură netedă 9, 10, cu 12 ochiuri. Din mașina de tricotat împletitura este alimentată pe un calandru 11 care o subțiază.

Rețeaua polimerică este aplicată de două perii cu aer **14** care pulverizează o soluție de HYAFF 11p75 în dimețilsulfoxid la o concentrație de 30 mg/ml. Astfel pulverizată, rețeaua este trecută printr-o baie de coagulare 15 conținând etanol absolut, într-o cameră de spălare **16** conținând apă distilată pură și printr-o cameră de uscare specială **17** cu o temperatură de 45°C.

Exemplul 30 Avantajele din punct de vedere mecanic și biologic al membranelor compozite în conformitate cu prezenta invenție au fost demonstrate de o serie de experimente clinice și periodontale folosind materialul descris în exemplul 1 în conformitate cu protocoalele standard de regenerare dirijată a țesăturilor (GTR). Asemenea protocoale reclamă ca materialul să fie plasat,

urmare a unor tehnici chirurgicale adecvate, prin suturare la locul de aplicare, pentru a accelera formarea de țesuturi noi în scopul înlocuirii celor vătămate sau distruse de către diferite patologii periodontale.

Asemenea leziuni au în comun pierderea structurii originale a țesutului periodontal și întroflectiunea în cavitățile astfel formate în țesutul mucogingival. Acesta conduce la vindecarea imperfectă cu efecte epuizante asupra funcției, structurii și stabilității elementelor implicate. Au fost studiate două tipuri de defecte. Primul implică leziuni periradiculare de diferite tipuri (la unul sau mai mulți pereți, bifurcații parțial sau complet expuse, defecte circulare sau semicirculare). Cel de al doilea tip implică încrețiri ale osului care sunt prea fine pentru a suporta o înlocuire normală a dintelui sau inserția unui implant. Valorile de referință includ faptul că membrana de ranforsare este intactă pe locul și pe durata aplicării ei (gradul maxim de rămânere intactă este definit ca +++), inflamarea țesuturilor deasupra membranei (maximum de inflamare este definit ca +++), reducerea defectului la treizeci de zile după intervenția chirurgicală (maximum de reducere este definit ca +++), și reabsorbția materialului care a fost inserat (reabsorbția maximă este definită ca +++).

Tabelul 2 indică date referitoare la operații chirurgicale pe oameni în experimente clinice folosind membrane compozite cum sunt cele descrise în exemplul 27.

Tabelul 2

Cazul	Tipul operației	Gradul de intact	Inflamarea	Reducerea defectului 30 zile	Reabsorbția
Cazul 1	1	+++	+-	++	++
Cazul 2	1	+++	++	++	++
Cazul 3	1	+++	+-	+++	+++
Cazul 4	1	+++	+-	++	++

Cazul	Tipul operației	Gradul de intact	Inflamarea	Reducerea defectului 30 zile	Reabsorbția
Cazul 5	1	+++	+—	+++	+++
Cazul 6	1	+++	+—	++	++
Cazul 7	1	+++	++	++	++
Cazul 8	1	+++	+—	+++	+++
Cazul 9	1	+++	+—	++	++
Cazul 10	1	+++	+—	++	++
Cazul 11	1	+++	++	++	++
Cazul 12	1	+++	+—	++	++
Cazul 13	2	+++	++	+++	++
Cazul 14	2	+++	++	++	+—
Cazul 15	2	+++	+++	+—	+—
Cazul 16	2	+++	++	++	+—
Cazul 17	2	+++	++	++	++

1 = Leziune periradiculară; 2 = formarea de ibrețituri pe os

Rezultatele prezentate în tabelul 2 arată că membranele compozite în conformitate cu prezenta invenție asociază într-un mod favorabil biocompatibilitatea și biodegradabilitatea cu un grad ridicat de rezistență mecanică. Această combinație de proprietăți nu este prezentă la alte produse utilizate pentru aceeași aplicație în chirurgia periodontală, demonstrând superioritatea prezentelor membrane compozite în raport cu produsele convenționale.

Invenția fiind astfel descrisă, este evident că aceasta poate prezenta variații de diferite căi. Asemenea variații nu trebuie privite ca o îndepărtare de la spiritul și scopul invenției, și este limpede pentru specialiștii în domeniu că toate aceste modificări se intenționează a fi incluse în scopul revendicărilor care urmează.

Revendicări

1. Membrană compozită, **caracterizată prin aceea că** este constituită dintr-o rețea de ranforsare, cu ochiuri,

înglobată într-o rețea matrice polimerică, în care rețeaua de ranforsare cu ochiuri constă cel puțin dintr-un material selectat din grupul constând din acid hialuronic sau un derivat al acestuia, și acid alginic sau un derivat al acestuia, iar rețeaua matrice polimerică, constă din cel puțin un material selectat dintr-un grup constând din acid hialuronic sau un derivat al acestuia, acid alginic sau un derivat al acestuia, și o polizaharidă gelificată, membrană ce are o greutate de bază cuprinsă între aproximativ 8 g/cm² și aproximativ 50 g/cm², ochiurile de aproximativ 0,08 mm până la aproximativ 0,5 mm, rezistența minimă de rupere prin întindere când este în stare uscată, cuprinsă între aproximativ 100 kg/cm² și aproximativ 500 kg/cm², elongația, când este în stare uscată, cuprinsă între aproximativ 3% și aproximativ 12%, rezistență minimă de rupere prin întindere, când este în stare umedă, cuprinsă între aproximativ 30 kg/cm² și aproximativ 450 kg/cm² și elongație, când este în stare umedă cuprinsă între aproximativ 20% și o rezistență la

uzură, când este în stare uscată, cuprinsă între aproximativ 40 kg/cm² și aproximativ 200 kg/cm² și rezistență la uzură, când este în stare umedă, cuprinsă între aproximativ 20 kg/cm² și

2. Membrană compozită conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** derivatul acidului hialuronic este un ester al acidului hidraulic.

3. Membrană compozită conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** derivatul acidului alginic este un ester al acidului alginic.

4. Membrană compozită conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** polizaharida gelifiată este cel puțin un compus selectat din grupul constând din chitină, un alginat, chitosan, gelan, un derivat sintetic sau semisintetic al oricăruia dintre cei de mai sus.

5. Membrană compozită conform revendicării 2, **caracterizată prin aceea că** esterul acidului hialuronic este prezent singur sau în combinație cu alți esteri ai acidului hialuronic.

6. Membrană compozită conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că** esterul acidului alginic este prezent singur sau în combinație cu alți esteri ai acidului alginic.

7. Membrană compozită conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** membrana compozită conține un amestec de esteri ai acidului hialuronic și un ester al acidului alginic.

8. Membrană compozită conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** membrana compozită conține un amestec de esteri ai acidului hialuronic și esteri ai acidului alginic.

9. Membrană compozită conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** membrana compozită conține un amestec de esteri ai acidului hialuronic, esteri ai acidului alginic, și cel puțin o polizaharidă gelifiată selectată dintr-un grup constând din chitină, un alginat, chitosan, gelan, un derivat sintetic al acestora și un derivat semisintetic al acestora.

10. Membrană compozită

conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, atât rețeaua de ranforsare cu ochiuri cât și rețeaua matrice polimerică conțin acid hialuronic sau un derivat al acestuia.

11. Membrană compozită conform revendicării 10, **caracterizată prin aceea că**, derivatul acidului hialuronic este un ester al acidului hialuronic.

12. Membrană compozită conform revendicării 11, **caracterizată prin aceea că** rețeaua de ranforsare cu ochiuri conține esterul etilic al acidului hialuronic, și rețeaua matrice polimerică conține esterul benzilic al acidului hialuronic.

13. Membrană compozită conform revendicării 11, **caracterizată prin aceea că** rețeaua de ranforsare cu ochiuri conțin esterul benzilic al acidului hialuronic, și rețeaua matrice polimerică conține un acid hialuronic parțial esterificat.

14. Membrană compozită conform revendicării 13, **caracterizată prin aceea că** acidul hialuronic parțial esterificat este 75% ester benzilic al acidului hialuronic.

15. Membrană compozită conform revendicării 11, **caracterizată prin aceea că** rețeaua de ranforsare cu ochiuri conține esterul etilic al acidului hialuronic, și rețeaua polimerică conține acidul hialuronic parțial esterificat cu alcool benzilic.

16. Membrană compozită conform revendicării 15, **caracterizată prin aceea că** esterul benzilic parțial al acidului hialuronic este 75% ester benzilic al acidului hialuronic.

17. Membrană compozită conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** rețeaua de ranforsare cu ochiuri conține un amestec de fire de ester benzilic al acidului hialuronic și ester benzilic al acidului alginic, și rețeaua polimerică conține acidul hialuronic parțial esterificat.

18. Membrană compozită conform revendicării 17, **caracterizată prin aceea că** firele de ester benzilic al aci

dului hialuornic și firele de ester benzilic al acidului alginic sunt prezente în cantități egale și acidul hialuronic parțial esterificat este un ester benzilic 75% al acidului hialuronic.

19. Membrană compozită conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** are o greutate de bază de aproximativ 14 mg/cm², o grosime de aproximativ 0,25 mm, rezistență minimă de rupere la întindere, când este în stare uscată, de aproximativ 400 kg/cm², elongație, când este în stare uscată, de aproximativ 7%, rezistență minimă de rupere la întindere, când este în stare umedă, de aproximativ 50 kg/cm² și elongație, când este în stare umedă, de aproximativ 55%, o rezistență la uzură, când este în stare uscată, de aproximativ 90 kg/cm² și rezistență la uzură, când este în stare umedă, de aproximativ 50 kg/cm².

20. Membrană compozită conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** are o greutate de bază de aproximativ 10 mg/cm², o grosime de la aproximativ 0,15 mm, rezistență minimă de rupere la întindere, când este în stare uscată, de aproximativ 300 kg/cm² elongație, iar când este în stare uscată de aproximativ 4%, rezistență minimă de rupere la întindere când este în stare umedă, de aproximativ 40 kg/cm² și elongație, când este în stare umedă, de aproximativ 45%, o rezistență la uzură, când este în stare uscată, de aproximativ 120 kg/cm² și o rezistență la uzură, când este în stare umedă, de aproximativ 60 kg/cm².

21. Membrană compozită conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** rețeaua de ranforsare cu ochiuri conține o rețea multifilament constând din multiple fire formate din aproximativ 30 până la aproximativ 120 fire având un diametru de aproximativ 18 microni până la aproximativ 35 micromi, în care firul este de aproximativ 150 denier până la aproximativ 400 denier, multifilamentele fiind răsucite între aproximativ 90 și aproximativ 200 ori/m, membrana fiind lucrată sub forma unui material împletit cu o dimensiune

cuprinsă între aproximativ 10 și aproximativ 16.

22. Membrană compozită conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** rețeaua de ranforsare cu ochiuri conține o rețea multifilament constând din multiple fire de câte cel puțin 100 fire, în care firul este de aproximativ 237 denier și în care multifilamentele sunt răsucite de aproximativ 135 de ori/m, și care este lucrată sub forma unui material împletit având o dimensiune de aproximativ 14.

23. Membrană compozită conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** rețeaua de ranforsare cu ochiuri conține o rețea multifilament constând din multiple fire de aproximativ 70 fire, în care firul este de aproximativ 150 denier și în care multifilamentele sunt răsucite de aproximativ 90 de ori/m, și care este lucrată sub forma unui material împletit având o dimensiune de aproximativ 12.

24. Membrană compozită conform revendicării 2 sau 3, **caracterizată prin aceea că** alcoolul utilizat pentru esterificare este un alcool inactiv din punct de vedere farmacologic.

25. Membrană compozită conform revendicării 24, **caracterizată prin aceea că** alcoolul utilizat pentru esterificare este un alcool alifatic, aralifatic, cicloalifatic sau heterociclic.

26. Procedeu pentru prepararea unei membrane compozite, **caracterizat prin aceea că** se formează mai întâi rețeaua de ranforsare cu ochiuri prin prepararea soluției de polimer care apoi se extrudează, firul multiplu obținut se trece în baia de spălare, se usucă, se răcește și se țese într-o țesătură împletită uniformă, fără încrețituri, peste care se aplică rețeaua polimeică prin pulverizare cu două perii cu aer a unei soluții de polimer, rețeaua astfel pulverizată se trece printr-o baie de coagulare, printr-o cameră de spălare, apoi la uscare, obținându-se astfel produsul final, rețeaua de ranforsare cu ochiuri conținând cel puțin un material selectat din grupul constând din acid hialuro

nic sau un derivat al acestuia, rețeaua matrice polimerică conținând cel puțin un material selectat dintre acidul hialuronic sau un derivat al acestuia, acid alginic sau un derivat al acestuia și o 5 polizaharidă gelifiată.

27. Membrană compozită conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, se utilizează în practica chirurgicală la regenerarea dirijată a țesuturilor prin consolidarea leziunilor superficiale sau a leziunilor interne.

Președintele comisiei de examinare: **farm. Elena Pentelescu**

Examinator: **chim Maria Novac**

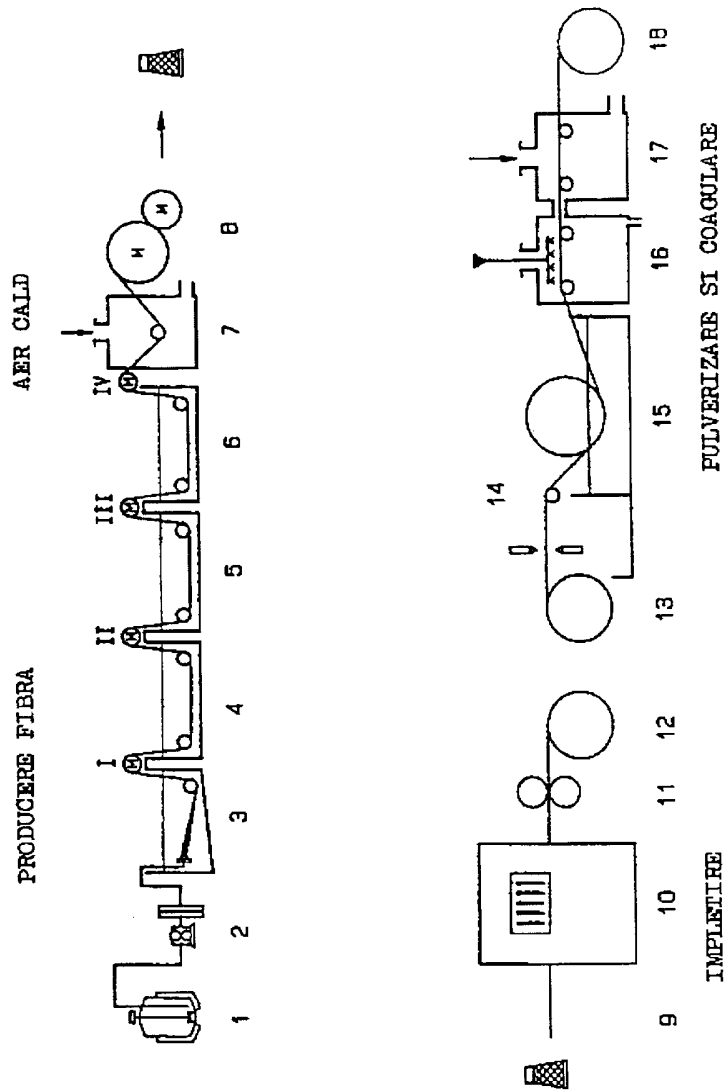


Fig. 1

111200

(51) Int.Cl.⁶ C 08 J 5/22
A 61 L 31/00

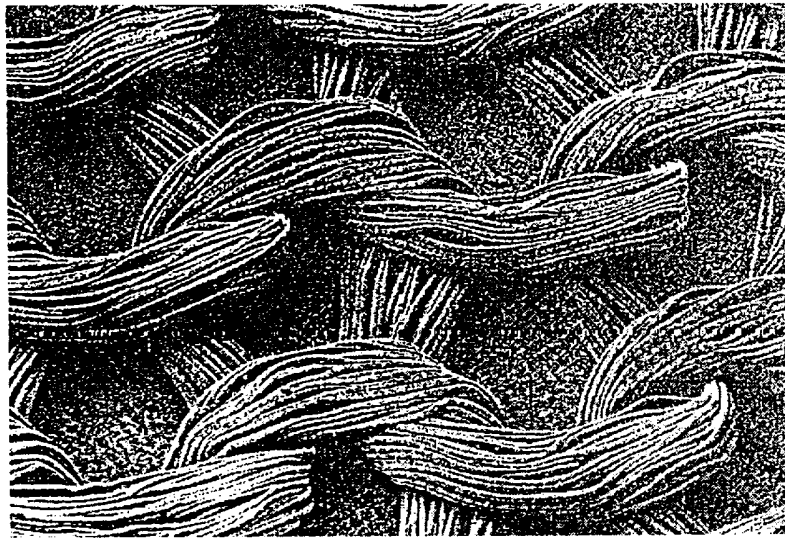


Fig. 2

111200

(51) Int.Cl.^o C 08 J 5/22/
A 61 L 31/00



Fig. 3