

(19)



(10) **LT 3806 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3806**

(51) Int. Cl.⁵: **C08B 37/10**
A61K 31/725

(21) Paraiškos numeris: **IP1418**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 10 26**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 05 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 03 25**

(60) SU duomenys: **PCT/HU 90/00013, 1990 02 20**
SU 4831382, 1990 10 23

(31, 32, 33) Prioritetas: **891/89, 1989 02 24, HU**

(72) Išradėjas:

Kalman Burger, HU
Geza Takacs-Nagy, HU
Ivan Rethy-Prikkel, HU
Janos Illes, HU
Bela Stefko, HU
Erzsebet Neszmelyi, HU
Istvan Gebhardt, HU
Istvan Racz, HU
Gyongyver Kiraly, HU
Viktoria Varkonyi, HU

(73) Patent savininkas:

RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT.,
Gyomroi ut 19-21, 1475 Budapest, HU

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Hialurono rūgšties asociatai, juos turinti kompozicija, asociatų gavimo būdas, kompozicijos gavimo būdas, cinko hialuronato vandeninio tirpalo gavimo būdas

(57) Referatas:

Išradimas apima naujų deprotonuotos hialurono rūgšties asociatų (kompleksų) su periodinės lentelės ketvirtuoju periodu 3d metalo jonais ir kompozicijų, turinčių šiuos asociatus (kompleksus) kaip aktyvius komponentus ir nešiklius, gavimą.

Išradimas apima naują deprotonuotos hialurono rūgšties asociatų (kompleksų) su periodinės lentelės ketvirto periodo 3d metalų jonais gavimo būdą ir kompozicijas, turinčias šiuos asociatus (kompleksus) kaip aktyvius komponentus.

Išradimas detaliau apima šlų naujų asociatų (kompleksų) ir kompozicijų, turinčių šiuos asociatus (kompleksus) kaip aktyvius komponentus, gavimo būdus.

Pagal geriausią šio išradimo realizavimo variantą, vandeniniai tirpalai, turintys naujus deprotonuotos hialurono rūgšties asociatus su periodinės lentelės 3d metalų jonais, betarpiškai gaunami iš natrio hialuronato vandeninio tirpalo.

Iš esmės nauji pagal šį išradimą yra cinko ir kobalto hialuronatai. Kompozicijos, turinčios šiuos asociatus, gali būti naudojamos kaip farmacinės (terapinės) arba kosmetinės priemonės. Kompozicijų, turinčių naujus asociatus, panaudojimo sritis pagal šį išradimą išsiplečia, pavyzdžiui, pagreitinant kūno dalių epitalizacijos procesą, gydant klubų opas, pragulas, iš esmės negyjančias žaizdas, nudegimus, radiacijos ir šiluminio poveikio pasekmes, riebalinių liaukų uždegimus, o taip pat naudojant kitose srityse.

Hialurono rūgštis yra makromolekulė. Ji buvo gauta daugiau nei prieš penkiasdešimt metų, ir pirmą kartą ją aprašė Mejeris (J. Biol. Chem. 107, 629 (1934), J. Biol. Chem. 114, 689(1936)). Veismanas pateikė struktūros aprašymą (J. Am. Chem. Soc. 76, 1753 (1954)). Hialurono rūgštis yra gamtinis didelio klampumo gliukozaminglikanas, turintis gliukurono rūgštį ir $\beta_{1,4}$ gliukozaminą su besikeičiančiu komponentų santykiu; jos molekulinė masė yra nuo 50000 iki keleto (nuo 3 iki 13) milijonų. Hialurono rūgšties išskyrimas - senas uždavinys,

ypatingai švarios hialurono rūgšties išskyrimas ir vartojimas apžvelgiamas JAV patentų Nr. 4141973 ir 4303676 išradimo aprašyme ir Europos patento Nr. 0144019 išradimo aprašyme. Iki dabartinio laiko hialurono rūgštį naudojo natrio druskos pavidale, pavyzdžiui, pagrindinai terapijoje, oftalmologijoje, chirurgijoje ir kosmetologijoje. Hialurono rūgšties druskos, turinčios šarminių ir žemės šarminių metalų jonus, magnio, aliuminio, amonio arba amonio darinių, gali būti naudojamos kaip nešikliai, promotuojantys vaistų absorbciją (žr. Belgijos patento Nr. 904547 išradimo aprašymą). Hialurono rūgšties sunkiųjų metalų druskos (kuriose prie "sunkiųjų" metalų priskiriama periodinės lentelės 5, 6 ir 7 periodo elementai, o taip pat lantanidai ir aktinidai) ir sidabro druskos kartu naudojamos kaip fungicidinės medžiagos, tuo tarpu aukso druskas naudoja artrito gydymui (žr. WO Nr. 87/05517 išradimo aprašymą).

Įvairiais būdais aiškinant struktūrą, buvo įrodyta, kad antrinė struktūra, t. y. hialurono rūgšties konformacija, keičiasi, jungiantis metalų jonams (W. T. Winter ir A. Sruther: J. Mol. Biol. 517, 761 (1977); I. K. Shechan ir E. D. T. Atkins: Int. Biol. Macromol. 5, 215 (1983); ir N. Figueroa ir B. Chakrabarti: Biopolymers 17, 2415 (1978)). Svarbų molekulinės struktūros pakitimą, kaip rodo palyginamasis rentgenostruktūrinis kalio ir natrio hialuronatų tyrimas, gali nulemti netgi panašių metalų jonai (A. K. Mitra ir kiti: J. Macromol., Sci. Phys. 824, 1 ir 21 (1985)).

Literatūroje negalima rasti jokių nuorodų, priklausančių hialurono rūgšties asociatams (kompleksams), turintiems periodinės lentelės ketvirtąjo periodo 3d metalų jonus; faktiškai, sutinkamai su chromatografinės analizės, filtruojant gelį, duomenimis, hialurono rūgštis negali prijungti cinko jonų, skirtingai nuo heparino (R. F. Parish ir W. R. Fair: Biochem. J. 193, 407 - 410 (1981)).

Nežiūrint į tą faktą, kad pagal literatūrinius duomenis hialurono rūgštis (arba jos natrio druska) negali prijungti cinko jonų, šio išradimo autoriai sprendė problemą - tyrė hialurono rūgšties cheminę sąveiką su periodinės lentelės ketvirto periodo 3d metalų jonais, pagrindinai cinko ir kobalto jonais. Pramoninėje gamyboje hialurono rūgštis gaminama praktiškai tik tai jos natrio druskos pavidale, ši druska yra pagrindinė medžiaga, tiriant hialuronatus. Tyrimai buvo pradėti nuo natrio jonų ir hialuronato sąveikos proceso tyrimo. Šiuo tikslu laisvų natrio jonų aktyvumas vandeniniuose natrio hialuronato tirpaluose buvo nustatytas su natriui selektyviu stiklo elektrodu. Pagal tyrimų duomenis vienareikšmiškai buvo nustatyta, kad ne daugiau kaip 60 % natrio jonų, įdėtų ekvivalentiniu santykiu hialuronato karboksilinėms grupėms, vandeniniuose tirpaluose yra laisvų jonų pavidalu, tuotarpu likę 40 % sudaro ryšį su hialuronatu.

Pagal matavimus buvo nustatyta, kad didinant natrio jonų koncentraciją, chemiškai sujungtų natrio jonų kiekis gali būti padidintas iki 50 - 55 %, skaičiuojant visoms

karboksilinėms grupėms. Tokiu būdu, buvo išaiškinta, kad nežiūrint į bendras visų druskų charakteristikas, natrio hialuronatas vandeniniame tirpale disocijuoja nepilnai.

Kitoje tyrimų stadijoje vandeninis natrio hialuronato tirpalas buvo nutitruotas cinko chlorido tirpalu, naudojant natrio jonams selektyvų elektrodą, paminėtą anksčiau, aprašant laisvų natrio jonų aktyvumo kitimo sistemoje nustatymą. Charakteringa kreivė, apibūdinanti procesą, pateikta Fig. 1. Suprantama, kad chemiškai sujungti su hialuronatu natrio jonai atsilaivina, veikiant cinko jonams. Pagal matavimų rezultatus bendra natrio jonų koncentracija padidėja deka ekvivalentinio cinko kiekio, įtikinamai įrodantis faktas, kad cinko jonai sudaro su hialuronatu stipresnį ryšį, negu natrio jonai. Tokiu būdu, ankstesnysis tvirtinimas, kad hialurono rūgštis negali prijungti cinko jonų (R. F. Parish ir W. R. Fair: *Biochem. J.* 193, 407 - 410 (1981)), buvo paneigta eksperimentiškai.

Pagal atliktų tyrimų duomenis tampa aišku, kad natrio hialuronato ir cinko jonų (cinko chlorido) ekvivalentinių kiekių sąveikos vandeniniame tirpale pasekoje susidaro stochiometrinės sudėties cinko hialuronato asociatas. Po tam tikros izotonizacijos gautas tirpalas gali būti betarpiškai naudojamas terapiniams tikslams, ir cinko junginio kietame būvyje nereikia gauti kitu būdu. Preliminarių tyrimų realizavimas, naudojant kobalto ir kitų 3d metalų jonus, pateikia analogiškus rezultatus.

Buvo gautas kompleksas kietame būvyje junginių savybių tyrimui, o tiesioginis cinko jonų apsupimas buvo ištirtas smulkių struktūrų gavimo metodu, sugeriant rentgeno spindulius. Buvo nustatyta, kad vidinėje koordinacinėje sferoje cinkas apsuptas keturiais anglies atomais. Ryšio Zn-O ilgis lygus 199 pm, kai du anglies atomai yra 241 pm atstumu nuo cinko atomo.

Pagal tyrimus cinko hialuronatas skiriasi nuo analogiško vario komplekso, kuris turi keturis ekvatorinius ir du ašinius Cu-O ryšius, kurių ilgis atitinkamai 194 ir 243 pm. Atstumas tarp vario atomo ir dviejų anglies atomų lygus 258 pm. Kobalto komplekso struktūra panaši į cinko, o ne vario komplekso struktūrą.

Taigi, šis išradimas apima deprotonuotos hialurono rūgšties asociatus (kompleksus) su periodinės lentelės ketvirto periodo 3d metalų jonais.

Išradimas detaliau apima junginius, turinčius kaip aktyvų komponentą arba nešiklį hialurono rūgšties asociatą (kompleksą) su periodinės lentelės ketvirto periodo 3d metalo jonais, nebūtinai kitų aktyvių komponentų ir/arba priedų sudėtyje.

Be to išradimas apima naujų asociatų (kompleksų) gavimo būdą, į kurį įeina:

a) vandeninio tirpalo, turinčio ekvivalentinį druskos, geriausiai vieno iš periodinės lentelės ketvirto periodo 3d metalo jonų chloridą, kiekį, pridėjimą į vandeninį natrio hialuronato ar kitos druskos (šarminio ar žemės šarminio metalo, norint sidabro druskos) hialuronato tirpalą;

arba

b) asociato, sudaryto iš hialurono rūgšties su ketvirtinio amonio druska vandeninėje suspensijoje, ištirpinimą tirpiklių, turinčių vandeninius periodinės lentelės ketvirto periodo 3d metalo tirpalus, mišinyje su tirpikliu, dalinai besimaišančiu su vandeniu, geriausiai N-butanoliu; po to

- asociato (komplekso), gauto iš hialurono rūgšties su periodinės lentelės ketvirto periodo 3d metalo jonų, nusodinimas žinomu būdu, naudojant alkanolį arba alkanoną, arba
- nuosėdų išskyrimas iš tirpalo ir po to, norint, išdžiovinimas švelniomis sąlygomis.

Remiantis anksčiau pasakytu, šis būdas išplečiamas vandeninių tirpalų, turinčių kaip aktyvų komponentą cinko hialuronato asociatą (kompleksą) arba panašaus periodinės lentelės ketvirto periodo 3d metalo asociatą, gavimui. Kiekvienu atveju šie tirpalai buvo gauti tiesiogiai sąveikaujant metalo jonui su hialuronatu. Šiuo gavimo būdu privaloma pirmiausia išskirti anksčiau minėtus komponentus kietu pavidalu. Tirpale, gautame šio išradimo būdu, laisvo nesujungto su metalu hialuronato kiekis yra nykstamai mažas, dargi esant ekvivalentiniam cinko kiekiui. Veikiant cinko jonų pertekliumi, cinko hialuronato asociatų (kompleksų) susidarymas tampa pastebimas.

Metallų asociatų gavimo būdo, nurodyto anksčiau, procese pH lieka lygus 5. 0,2 sv./tūr. % hialuronato tirpale atveju, pH pasiekia 5,4, tuo tarpu kai 0,5 sv./tūr. % tirpale atveju, pH lygus 5. Esant būtinumui, pastarojo tirpalo pH galima pakeisti nuo 5,5 iki 5,6, pridėdant keletą lašų izotoninio natrio acetato tirpalo.

Dviejų tipų tirpalai, turintys cinko hialuronatą kaip aktyvų komponentą, gali būti gauti aukščiau nurodytu būdu.

1. Izotoninis cinko hialuronato tirpalas gaunamas, pridėdant cinko chlorido perteklių.

Atsižvelgiant į tai, kad laisvas cinko chloridas gali būti naudojamas dermatologijoje, osmotinis cinko hialuronato tirpalo slėgis buvo sureguliuotas iki izotoninio slėgio, panaudojant cinko chloridą. Tirpalas, gautas tokiu būdu visai neturi laisvo (nesujungto su cinku) hialuronato, bet sistemoje kartu su cinko hialuronatu yra cinko chlorido perteklius.

2. Izotoninis cinko hialuronato tirpalas gaunamas, pridėdant monosacharidą arba karbohidratinį alkoholį.

Terapiniams tikslams, kai cinko jonų nesujungtų su hialuronatu buvimas neaptariamas, izotoninis tirpalas, turintis ekvivalentį hialuronatui cinko jonų kiekį, gaunamas naudojant daugiaatomį alkoholį (karbohidratinį alkoholį, geriausiai sorbitolį) arba mono- arba disacharidą (geriausiai gliukozę). Laisvų cinko jonų ir laisvo hialuronato kiekis šioje sistemoje neviršija 5 % nuo bendro cinko ar hialuronato kiekio atitinkamai.

Asociatų panaudojimo pagal išradimą procese kartais gali prireikti kompozicijų, turinčių laisvus jonus. Tai yra asociatai, gauti aukščiau nurodytu būdu, paprastai turintys natrio chloridą ar kitą druską, sudarytą iš pradinio hialuronato katijono ir 3d metalo druskos anijono.

Du skirtingi būdo variantai gali būti panaudoti hialurono rūgšties asociato, neturinčio druskos, sudaryto panaudojant 3d metalo joną, gavimui. Tai realizuojama šiuo būdu.

a) ketvirtinio amonio druskos tirpalas porcijomis dedamas į žinomą hialuronato, geriausiai natrio hialuronato, tirpalą. Išvalius, naujas nusodintas ketvirtinės amonio druskos asociatas intensyviai maišant ištirpinamas dviejų tirpiklių mišinyje, susidedančiame iš periodinės lentelės ketvirto periodo 3d metalo jono vandeninio tirpalo ir tirpiklio, dalinai besimaišančio su vandeniu, geriausiai N-butanolio. Dvi fazes galima atskirti, po to hialuronato asociatas nusodinamas, pridėdant į vandeninę fazę alkanolio arba alkanono. Nuosėdos atskiriamos ir praplaunamos; arba

b) pridėjus maišant nuo 2 iki 3 tūrių C_{1-3} alkanolio arba C_{3-4} alkanono į cinko hialuronato tirpalą, atitinkantį neizotonizuotam tirpalui, turinčiam ekvivalentinį hialuronatui cinko chlorido kiekį, nusodintas cinko hialuronatas nufiltruojamas ir praplaunamas, panaudojant alkanolį arba alkanoną, atitinkamai naudotą nusodinimui. Esant būtinumui, cinko hialuronatas ištirpinamas švariame vandenyje ir nusodinimo procesas pakartojamas.

Kai būtina gauti kietą cinko hialuronatą, neturintį laisvų jonų, nuosėdos išdžiovinamos sumažintame slėgyje švelniose sąlygose. Tuo atveju, jeigu reikalingas cinko hialuronato tirpalas, turintis laisvus jonus, geriausia ištirpinti cinko hialuronatą, gautą iš tirpiklio. Pagal bet kurį iš abiejų proceso variantų kietą arba ištirpintą medžiagą, turinti laisvus jonus, gaunama bet kokio švarumo, priklausomai nuo pradinio cinko hialuronato kokybės.

Klinikinių - farmakologinių kompozicijos (13 pvz.), turinčios pagal išradimą kaip aktyvų komponentą cinko hialuronatą, tyrimų rezultatai paaiškinami klubų opos gydymo pavyzdžiu, naudojant junginį kūno paviršiaus, neturinčio epitelio, epitelizacijai.

Kompozicija, turinti natrio hialuronatą, buvo panaudota kaip kontrolinis pavyzdys. Šis tyrimas buvo atliktas su 12 ar 14 pavyzdžių atitinkamai 8 - 12 pacientų, kenčiančių dėl klubų opos, pagalba. Abiejų grupių pagal pacientų lytį ir amžių, o taip pat ligos prigimtį pasiskirstymas šitoks:

Aktyvus komponentas	Pacientų skaičius	Moterys	Vyrai	Vidutinis amžius	Išgydytų opų skaičius	Opos charakteris*		
						A	V	M
Cinko hialuronatas	12	10	2	63,9	14	2	9	1
Natrio hialuronatas	8	6	2	65,7	12	-	7	1

* A - arterijų; V - venų; M - mišri

Gydymas buvo numatytas tokiu būdu, kad iš anksto buvo atliekamas terapinis gydymas pagal klinikinę opos būseną. Gydymas, naudojant cinko arba natrio hialuronatą, atitinkamai,

buvo pradėtas ant apgydytų opų arba opų su žymiai sumažintais randais. Gydymas buvo atliekamas kiekvieną dieną tokiu būdu, kad vieną kartą per dieną pažeistas opos paviršius buvo užtepamas plonu žaizdą drėkinančiu vaistų sluoksniu.

Junginys buvo naudojamas keturias savaites. Gydomo pradžioje, o po to kartą savaitėje užpildomas gydymo rezultatų užrašų lapelis ir nufotografuojamos pacientų opos pažeistos odos dalys. Buvo atliekama bakteriologinė pavyzdžio analizė.

Epitelio pažeidimo charakteristikos ir laipsnis buvo atžymėti, pasinaudojant žemiau pateiktais pažymėjimais ir užrašais.

Charakteristikos	Pažeidimo laipsnis
<u>Plotas (a)</u>	
0	0
mažiau 10 cm ²	1
tarp 10 cm ² ir 25 cm ²	2
virš 25 cm ²	3
<u>Inifikavimas (b)</u>	
kliniškai švarus	0
padengtas 50 %	1
padengtas 100 %	2
<u>Nekrozė (c)</u>	
(tikrai arterijų opų atveju)	
neigiama	0
žemiau 10 %	1
tarp 10 % ir 15 %	2
100 %	3
nėra nekrozės	4

Įvertinimas

Įvertinimui buvo nustatytos atskirų charakteristikų reikšmės ir bendras pažeidimo laipsnis buvo paskaičiuotas pagal tokią formulę:

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

Klinikinių - farmakologinių tyrimų rezultatai iliustruojami Fig. 2. Gydomo cinko hialuronatu rezultatai parodyti kreivėje, pažymėtoje kryželiais, o natrio hialuronatu - kreivėje, pažymėtoje kvadratėliais, kaip savaitių, kurių metu buvo atliekamas gydymas, skaičiaus funkcija. Pažeidimo laipsnio dydis parodytas ordinatėje, kuri yra bendras pažeidimo rodiklis, skaičiuojamas pagal nurodytą aukščiau formulę.

Teisingesniam natrio hialuronato ir cinko hialuronato palyginimui Fig. 3 pateikiamas santykinis pažeidimo laipsnio reikšmės, esant 100 % santykiui su pradinėmis pažeidimo laipsnio reikšmėmis.

Santykinių reikšmių kitimas buvo statistiškai įvertintas kaip skaičiaus (nuo 1 iki 4) funkcija. Gydant cinko ir natrio hialuronatu buvo ištirtas opų, sumažėjusių iki 90 %, 80 %, 70 % ir 60 % santykinio pažeidimo laipsnio reikšmės po 1, 2, 3, ir 4 savaitių atitinkamai skaičius. Rezultatai susumuoti 1 lentelėje.

1 lentelė

Aktyvus kompozicijos komponentas	1 - oji savaitė		2 - oji savaitė		3 - oji savaitė		4 - oji savaitė	
	santykinės pažeidimo laipsnio reikšmės išplitimas							
	90 %		80 %		70 %		60 %	
	žem.	aukšč.	žem.	aukšč.	žem.	aukšč.	žem.	aukšč.
Cinko hialuronatas	12	2	11	3	11	3	11	3
Natrio hialuronatas	4	8	7	5	6	6	3	9

Pagal 1 lentelės duomenis gali būti nustatyta, kad gydymas cinko hialuronatu kiekvieną savaitę buvo efektyvesnis, lyginant su rezultatais, gautais su natrio hialuronatu, naudojamu kaip kontrolinė medžiaga.

Statistinė gautų duomenų analizė parodė, kad cinko hialuronato junginio pranašumas buvo akivaizdus (99 %), palyginus su natrio hialuronatu.

Tolesniuose statistiniuose bandymuose buvo ištirtas santykinų pažeidimo laipsnių reikšmių kaip gydymo laiko funkcijos detalesnis pasiskirstymas. Gauti rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

Aktyvus kompozicijos komponentas	Opos pažeidimo laipsnio skaičius ir reikšmė			
	daugiau 90 %	tarp 90 ir 70 %	tarp 70 ir 50 %	žemiau 50 %
1 savaitė				
Cinko hialuronatas	2	7	5	0
Natrio hialuronatas	8	3	0	1
2 savaitė				
Cinko hialuronatas	0	6	7	1
Natrio hialuronatas	4	3	5	0
3 savaitė				
Cinko hialuronatas	0	1	8	2
Natrio hialuronatas	2	5	5	1
4 savaitė				
Cinko hialuronatas	2	1	7	3
Natrio hialuronatas	1	5	3	3

2 lentelės duomenys taip pat patvirtina cinko hialuronato vartojimo pranašumą. Detalesni statistiniai tyrimai parodo reikšmingą pažeidimo laipsnio, priklausančio nuo gydymo laiko, sumažėjimą.

Reziumė: įvertinant klinikinius - farmakologinius tyrimus, didelis cinko hialuronato vartojimo efektyvumas gali būti įrodytas dargi nedideliu opų skaičiaus pavyzdžiu; šis pranašumas gali būti ypač išreikštas pradinėje gydymo stadijoje.

Išradimas detaliau iliustruojamas žemiau pateiktais neribojančiais pavyzdžiais.

Proteino kiekis hialuronate (HA) buvo nustatytas O. M. Lowry metodu (J. Biol. Chem. 193 (1951)); hialuronato klampumas išmatuotas Ostvaldo viskozimetru fiziologiniame druskos tirpale 25 °C temperatūroje. Charakteringo klampumo reikšmės, ekstrapoliuotos į "0" koncentraciją, t. y. $[\eta]_{25^{\circ}\text{C}}^{c \rightarrow 0\%}$ pateiktos žemiau. HA kiekis buvo nustatytas Bitter metodu (Anal. Biochem. 4, 330 (1962)).

1 PAVYZDYS

Cinko hialuronato tirpalo paruošimas

40,18 natrio hialuronato ištirpinama 20,0 ml dukart distiliuoto vandens. Taigi, pradinė hialurono rūgšties koncentracija yra 2,009 mg/ml, ekvivalentinė tirpalo koncentracija - $4,241 \cdot 10^{-3}$ mol/l (Na^+ arba hialurono rūgšties dimeras). Matavimų metu cinko chlorido 0,05154 mol/l koncentracijos tirpalas mikrobiurete pridedamas į reakcijos mišinį. Iš pradžių tirpalas pridedamas mažomis porcijomis (0,05), po to didelėmis (nuo 0,1 iki 0,2 ml). Tirpalo potencialo matavimas atliekamas tikslaus potenciometro su skaitmenine indikacija pagalba, panaudojant natriui selektyvų stiklo ir sidabro/sidabro chlorido elektrodus. Titravimas tęsiamas tol, kol matuojamas potencialas nekinta, pridedant eilinę titravimo tirpalo porciją (matavimo sistema buvo sukalibruota sąlygomis, analogiškoms praktiniams matavimų metodams).

Specifinis jon-selektyvaus elektrodo veikimas buvo stebimas, esant Zn^{2+} jonams, kad praktiniuose matavimuose būtų galima kontroliuoti potencialo kitimą, kurį sukelia laisvi Na^+ jonai, o ne Zn^+ jonai, įdedami į tirpalą. Natrio chlorido $2,00 \cdot 10^{-3}$ M koncentracijos tirpalas buvo nutitruotas cinko chlorido tirpalu sąlygomis, analodiškoms anksčiau aprašytoms. Didėjant Zn^+ koncentracijai nuo 0 iki $4 \cdot 10^{-3}$ mol/l potencialo augimas sudarė 2 mV, tuomet kai praktiniuose matavimuose analogiškose sąlygose potencialo pokytis apie 20 mV. Tokiu būdu įvertinimas nesusiduria su sunkumais. Matavimo metu didėjant natrio jonų aktyvumui, gautų matavimų paskaičiuoti rezultatai leidžia nustatyti kiekybinį cinko asociato susidarymą.

Cinko chlorido tirpalo paruošimas

Kadangi tirpalas, turintis tikslią cinko chlorido koncentraciją, negali būti gautas tiesiogiai pasveriant, iš pradžių gaunamas apytiksliai norimos koncentracijos tirpalas. Šio tirpalo paruošimui nereikia naudoti rūgšties, todėl gali taip atsitikti, kad atsveriamas cinko chloridas ištirps nepilnai. Po netirpių nuosėdų sedimentacijos (apie 30 minučių) matavimo kolba pripildoma iki žymės ir tirpalas nufiltruojamas per filtravimo popierių.

Tiksli filtrato koncentracija nustatoma kompleksonometrinio titravimo būdu, panaudojant buferį 10 ir eriochromo juodojo T indikatorį. Tikslios 0,100 mol/l koncentracijos cinko chlorido tirpalas gaunamas tiksliai praskiedžiant šį tirpalą.

Natrio hialuronato, naudojamo tirpalo gavimui, charakteristikos:

Molekulinė masė	: 1850000
Proteino kiekis	: 0,07 sv. %
UV-absorbicija $A_{257}^{1\%}$	: 0,133
$A_{280}^{1\%}$	: 0,075

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

: 13,7 dl/g

HA* kiekis

: 98,12 sv. %

*HA - hialurono rūgštis (aukščiau nurodytas sutrumpinimas)

2 PAVYZDYS

Tirpalo dermatologiniams ir kosmetologiniams tikslams gavimas

12,5 ml 0,100 mol/l koncentracijos cinko chlorido tirpalo, gauto su dejonizuotu vandeniu, pridedama į 0,50 g atsverto hialuronato 100 ml matavimo kolboje (gali būti naudojamas kitos koncentracijos cinko chlorido tirpalas, bet jo kiekis turi likti toks pat). Natrio hialuronatas palaikomas, kad išbrinktų tirpale (12 valandų), pripildytam iki žymės dejonizuotu vandeniu cinko hialuronato 0,5 sv./tūr. % tirpalo gavimui.

Natrio hialuronato, naudojamo anksčiau minėto tirpalo gavimui, charakteristikos.

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

: 16,5 dl/g

Proteino kiekis

: 0,8 sv. %

3 PAVYZDYS

Cinko hialuronato tirpalo, naudojamo injekcijoms, gavimas

Procesas, aprašytas šiame pavyzdyje, turi būti atliktas steriliose sąlygose.

0,5 ml 0,100 mol/l cinko chlorido tirpalo, paruošto dukart distiliuotame vandenyje (vanduo injekcijoms, pirogeniniams preparatams, sterilus), pridedama į 0,20 g natrio hialuronato (kaip švarius miltelius), atsverto 100 ml matavimo kolbutėje. Po to tūris padidinamas dukart distiliuotu vandeniu iki 50 ml. Visą naktį natrio hialuronatas laikomas išbrinkimui, po to tirpinamas purtant, ir tirpalas pripildomas iki žymės dukart distiliuotu vandeniu. Gautas tirpalas nufiltruojamas per membraninį filtrą (porų dydis 0,45 μm), kad gauti 0,2 sv./tūr. % cinko hialuronato tirpalą.

Natrio hialuronato, naudojamo aukščiau nurodyto tirpalo gavimui, charakteristikos.

Kokybė : švarūs, neturintys pirogeninių medžiagų, sterilūs milteliai

Molekulinė masė : 1850000

Proteino kiekis : 0,07 sv. %

UV-absorbcija $A_{257}^{1\%}$: 0,133

$A_{280}^{1\%}$: 0,075

HA kiekis : 98,12 sv %

Klumpumas $[\eta]_{25^{\circ}\text{C}}^{c \rightarrow 0\%}$: 13,7 dl/g

4 PAVYZDYS

Cinko hialuronato, neturinčio laisvų jonų, gavimas

600 ml analizinio švarumo etanolio pridedama maišant į 200 ml 0,50 sv./tūr. % cinko hialuronato, gauto pagal 2 pavyzdį, tirpalą. Nusodintas cinko hialuronatas nufiltruojamas per stiklo filtrą. Dukart praplaunama su tos pačios kokybės etanolio, o po to džiovina sumažinus slėgį. Tokiu būdu gaunama 0,88 g cinko hialuronato, kuris naudojamas 0,50 sv./tūr. % cinko hialuronato tirpalo paruošimui būdu, nurodytu 2 pavyzdyje. Gautas cinko hialuronato tirpalas neturi natrio chlorido, susidarančio reakcijos tarp natrio hialuronato ir cinko chlorido metu, taigi, taidi jis praktiškai neturi laisvų jonų.

5 PAVYZDYS

Cinko hialuronato, neturinčio laisvų jonų, arba jo terapinio tirpalo gavimas

Procesas, aprašytas šiame pavyzdyje, atliekamas steriliomis sąlygomis.

1500 ml etanolio (aukščiausio švarumo) porcijomis maišant sudedama į 500 ml cinko hialuronato tirpalą, gautą pagal 3 pavyzdį. Pridėjus mišinys purtomas 30 minučių, nusodintas cinko hialuronatas nufiltruojamas per stiklo filtrą, tris kartus praplaunamas, naudojant 100 ml etanolio (aukščiausio švarumo) ir džiovinamas sumažinus slėgį steriliose ir švelniose sąlygose.

6 PAVYZDYS

Cinko hialuronato, neturinčio laisvų jonų, gavimas

200 ml 10 sv. % Hiamino^R 1622 (benzildimetil/-2-2-p-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoksi/etoksi/etil/amonio chlorido) tirpalo maišant pridedama į tirpalą, turintį 1 g natrio hialuronato 400 ml dukart distiliuoto vandens. Susidariusios nuosėdos, t. y. hialurono rūgšties ketvirtinio amonio asociatas, išskiriamos centrifuguojant, du kartus praplaunant po 100 ml distiliuotu vandeniu ir vėl centrifuguojant. Praplautos nuosėdos ištirpinamos tirpiklių mišinyje, susidedančiame iš 400 ml 2 sv./tūr. % cinko chlorido vandeninio tirpalo (pH nuo 5,0 iki 5,4) ir 400 ml n-butanolio. Palaikoma, kol susidaro dvi fazės; vandens sluoksnis, turintis ištirpintą cinko hialuronatą, nufiltruojamas per membraninį filtrą (porų dydis 0,45 μm), po to cinko hialuronatas nusodinamas pridedant tris tūrio dalis etanolio, nufiltruojamas per stiklo filtrą, praplaunamas etanolio ir džiovinamas azoto atmosferoje švelniose sąlygose, kol gaunama 0,82 g cinko hialuronato.

Esant būtinumui, 0,50 sv./tūr. % tirpalas gaunamas iš cinko hialuronato, kuris vėliau gryninamas 4 pavyzdyje nurodytu būdu.

Natrio hialuronato, naudojamo pradine medžiaga, charakteristikos:

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

: 16,5 dl/g

Proteino kiekis

: 0,18 sv. %

Cinko hialuronatas gali būti gaunamas aukščiau nurodytu būdu iš asociatų, sudarytų iš ketvirtinių amonio druskų. Ketvirtinės druskos, tinkamos šiam tikslui:

a) karbotetradeciloksimetil-trimetilamonio chloridas (žr. Vengrijos patento Nr. 188.537 išradimo aprašymą),

b) heksadecilpiridinio chloridas,

c) cetilpiridinio chloridas,

d) trimetilamonio chloridas ir panašūs junginiai.

7 PAVYZDYS

Kobalto hialuronato gavimas

Kobalto hialuronatas gaunamas pagal būdą, nurodytą 6 pavyzdyje, išskyrus tai, kad hialurono rūgšties asociatas su ketvirtinio amonio jonu ištirpinamas tirpiklių mišinyje, susidedančiame iš 2 sv./tūr. % vandeninio kobalto(II) chlorido $\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ tirpalo ir n-butanolio

8 PAVYZDYS

Vandeninio tirpalo, turinčio 0,50 sv./tūr. % cinko hialuronato, ir izotoninio tirpalo su cinko chloridu gavimas

Apie 50 ml 0,110 mol/l koncentracijos cinko chlorido tirpalo pridedama į 0,50 g natrio hialuronato 100 ml matavimo kolbutėje ir paliekama visai nakčiai, kad išbrinktų. Po to, natrio hialuronatas ištirpinamas purtant ir kolba užpildoma iki žymės 0,110 mol/l koncentracijos cinko chlorido tirpalu. Gauta tirpalo osmoso slėgis yra ekvivalentiškas 0,149 mol/l NaCl tirpalo slėgiui, pH dydis lygus 5,0. Esant būtinumui, pH dydį padidina iki 5,5 - 5,6, pridėdami 2,00 ml 0,150 mol/l natrio acetato tirpalo. Pasiekus tam tikrą pH reikšmę, tirpalo osmoso slėgis tampa lygus 0,1489 mol/l NaCl tirpalo slėgiui.

Cinko hialuronato tirpalas gaunamas iš ypatingai švaraus natrio hialuronato, aprašyto 3 pavyzdyje, ir du kartus distiliuoto vandens steriliose sąlygose. Po to tirpalas nufiltruojamas per membraninį filtrą (porų dydis 0,45 μm).

Gautas tirpalas gali būti taip pat panaudotas kaip kompozicija injekcijoms.

9 PAVYZDYS

Vandeninio tirpalo, turinčio 0,20 sv./tūr. % cinko hialuronato, ir izotoninio tirpalo su cinko chloridu gavimas

Galutiniam 100 ml tūriui gauti pasverama 0,20 g natrio hialuronato ir ištirpinama 0,120 mol/l koncentracijos cinko chlorido tirpale.

Cinko chloridas ištirpinamas ir 0,120 mol/l koncentracijos tirpalas gaunamas būdu pateiktu 1 pavyzdyje (keičiant cinko chlorido kiekius).

Tirpalo osmoso slėgis ekvivalentiškas 0,154 mol/l koncentracijos natrio chlorido tirpalo slėgiui; pH lygus nuo 5,3 iki 5,4.

HA kiekis	: 1,96 mg/ml
Klampus	: 15,9 dl/g
Proteino kiekis	: 0,015 mg/ml
Tirpalo švarumas*	: $A_{660}^{1\text{cm}} = 0,015$

*Remiantis šviesos sugėrimo matavimu ties 660 nm, naudojant 1 cm kiuvetę

Tirpalas gaunamas su natrio hialuronatu, aprašytu 2 pavyzdyje, ir visų pirma, naudojamas kompozicijų, vartojamų dermatologijoje ir kosmetikoje, gamybai.

10 PAVYZDYS

Vandeninio tirpalo, turinčio 0,50 sv./tūr. % cinko hialuronato, ir izotoninio tirpalo su gliukoze gavimas

Tirpalas turi natrio hialuronatą ir paskaičiuotą ekvivalentinį cinko chlorido kiekį.

12,5 ml 0,100 mol/l koncentracijos natrio chlorido tirpalo prideda į 0,50 g natrio hialuronatą, atsvertą 100 ml matavimo kolbutėje (taip pat gali būti panaudotas kitos koncentracijos cinko chlorido tirpalas, tačiau cinko chlorido kiekis turi likti kaip buvęs). Natrio hialuronatas laikomas 12 valandų, kad išbrinktų cinko chlorido tirpale, pripiltame iki 50 ml dejonizuoto vandens, po to ištirpinamas purtant. Paskui pridedama 24,5 ml 1,00 mol/l koncentracijos gliukozės tirpalo ir pripilama iki žymės dejonizuoto vandens.

Tirpalo osmoso slėgis ekvivalentiškas 0,1495 mol/l koncentracijos natrio chlorido tirpalo slėgiui; pH reikšmė lygi 5,4. Bendra cinko koncentracija = $1,25 \cdot 10^{-2}$ mol/l.

Tirpalas gaunamas su natrio hialuronatu, aprašytu 2 pavyzdyje, ir visų pirma, naudojamas kompozicijų, vartojamų dermatologijoje ir kosmetikoje, paruošimui.

11 PAVYZDYS

Vandeninio tirpalo, turinčio 0,20 sv./tūr. % cinko hialuronato, ir izotoninio tirpalo su gliukoze gavimas

Tirpalas turi natrio hialuronatą ir paskaičiuotą ekvivalentinį cinko chlorido kiekį.

5,0 ml 0,100 mol/l koncentracijos natrio chlorido tirpalo prideda į 0,20 g natrio hialuronatą, atsvertą 100 ml matavimo kolbutėje, po to tūris padidinamas dejonizuotu vandeniu iki 50 ml. Išbrinkinus po nakties natrio hialuronatas ištirpinamas purtant, pridedama 27,0 ml 1,00 mol/l koncentracijos gliukozės tirpalo ir kolbutė pripildoma iki žymės dejonizuotu vandeniu.

Tirpalo osmoso slėgis ekvivalentiškas 0,151 mol/l koncentracijos natrio chlorido tirpalo slėgiui; pH reikšmė lygi nuo 5,6 iki 5,7. Bendra cinko koncentracija = $5 \cdot 10^{-3}$ mol/l.

12 PAVYZDYS

Vandeninio tirpalo, turinčio 0,50 sv./tūr. % cinko hialuronato, ir izotoninio tirpalo su sorbitoliu gavimas

Cinko hialuronato tirpalas gaunamas steriliose sąlygose iš didelio švarumo natrio hialuronato, aprašyto 3 pavyzdyje, ir distiliuoto vandens. Tirpalas turi ekvivalentinį cinko chlorido kiekį, apskaičiuotą natrio hialuronatui.

Gavimo procesas atliekamas būdu, nurodytu 10 pavyzdyje, išskyrus tai, kad vietoj gliukozės į cinko hialuronato tirpalą pridedama 23,5 ml 1,00 mol/l koncentracijos sorbitolio tirpalo (182,19 g D-sorbitolio 1 litre).

Gautas tirpalas nufiltruojamas per membraninį filtrą (porų dydis 0,45 μm). Šis tirpalas gali būti panaudotas bet kokiais tikslais, išskyrus injekcijas.

Tirpalo osmoso slėgis ekvivalentiškas 0,1520 mol/l koncentracijos natrio chlorido tirpalo slėgiui; pH reikšmė lygi 5,5. Bendra cinko koncentracija = $1,25 \cdot 10^{-2}$ mol/l.

13 PAVYZDYS

Vandeninio tirpalo, turinčio 0,20 sv./tūr. % cinko hialuronato, ir izotoninio tirpalo su sorbitoliu gavimas

Tirpalas turi ekvivalentinį cinko chlorido kiekį, apskaičiuotą natrio hialuronatui.

Cinko hialuronato tirpalas gaunamas steriliose sąlygose iš didelio švarumo natrio hialuronato, kaip nurodyta 3 pavyzdyje, ir su du kartus distiliuotu vandeniu.

Gavimo procesas atliekamas 12 pavyzdyje aprašytu būdu, išskyrus tai, kad 0,2 g natrio hialuronato ištirpinama 5 ml 0,100 mol/l koncentracijos cinko chlorido tirpale, po to pridedama 26,50 ml 1mol/l koncentracijos sorbitolio tirpalo ir praskiedžiama iki 100 ml. Gautas tirpalas nufiltruojamas per membraninį filtrą (porų dydis 0,45 μm). Šis tirpalas gali būti panaudotas bet kuriems tikslams, išskyrus injekcijas.

Tirpalo osmoso slėgis ekvivalentiškas 0,1501 mol/l koncentracijos natrio chlorido tirpalo slėgiui; pH reikšmė lygi 5,6. Bendra cinko koncentracija = $5 \cdot 10^{-3}$ mol/l.

Hialuronato kiekis kiekis	: 2,03 mg/ml
Klampumas	: 16,1 dl/h
Proteino kiekis	: 0,016 mg/ml
Tirpalo švarumas*	: $A_{660}^{1\text{cm}} = 0,010$

*Remiantis šviesos sugėrimo matavimu ties 660 nm, naudojant 1 cm kiuvetę

14 - 26 PAVYZDŽIAI

Šiuose pavyzdžiuose įvairių kompozicijų komponentai (farmacijai ir kosmetikai) pateikti pagal mūsų parinktą receptūrą. Izotoninių natrio hialuronato tirpalų gavimas aprašytas aukščiau pateiktuose pavyzdžiuose. Čia terminas "distiliuotas vanduo injekcijoms" atitinka atitinka du kartus distiliuotą vandenį, gautą steriliose sąlygose.

I. Injekciniai tirpalai

Medžiagos, pateiktos 14 - 17 pavyzdžiuose, naudojamos poodinėms injekcijoms, o 18 pavyzdyje - injekcijoms į akis. Aktyvus komponentas, kurio aprašymas pateikiamas 3 pavyzdyje, naudojamas šiuose pavyzdžiuose.

14 PAVYZDYS

Aktyvus cinko hialuronato komponentas	2,0 mg
Sorbitolis	48,3 mg
Galutinis vandeninio tirpalo injekcijoms, gauto su distiliuotu vandeniu, tūris	1,0 ml

15 PAVYZDYS

Aktyvus cinko hialuronato komponentas	5,0 mg
Sorbitolis	48,3 mg
Galutinis vandeninio tirpalo injekcijoms, gauto su distiliuotu vandeniu, tūris	1,0 ml

16 PAVYZDYS

Aktyvus cinko hialuronato komponentas	2,0 mg
Propil-para-hidroksibenzoatas	0,05 mg
Metil-para-hidroksibenzoatas	0,5 mg
Gliukozė	48,6 mg
Galutinis vandeninio tirpalo injekcijoms, gauto su distiliuotu vandeniu, tūris	1,0 ml

17 PAVYZDYS

Aktyvus cinko hialuronato komponentas	5,0 mg
Propil-para-hidroksibenzoatas	0,05 mg
Metil-para-hidroksibezoatas	0,5 mg
Gliukozė	44,1 mg
Galutinis vandeninio tirpalo injekcijoms, gauto su distiliuotu vandeniu, tūris	1,0 ml

18 PAVYZDYS

Aktyvus cinko hialuronato komponentas	10,0 mg
Kalio sorbatas	1,0 mg
Sorbitolis	41,0 mg
Galutinis vandeninio tirpalo injekcijoms, gauto su distiliuotu vandeniu, tūris	1,0 ml

Kompozicijos, pateiktos 19 - 28 pavyzdžiuose, dažniausiai naudojamos dermatologijoje ir kosmetologijoje. Aktyvus komponentas, pateiktas 2 pavyzdyje, naudojamas šiuose pavyzdžiuose.

II. Tirpalai vietiniam vartojimui**19 PAVYZDYS**

Aktyvus cinko hialuronato komponentas	5,0 mg
Kalio sorbatas	1,0 mg
Natrio acetatas	24,6 mg
Galutinis vandeninio tirpalo injekcijoms, gauto su distiliuotu vandeniu, tūris	1,0 ml

20 PAVYZDYS

Aktyvus cinko hialuronato komponentas	2,0 mg
Kalio sorbatas	1,0 mg
Sorbitolis	48,3 mg
Galutinis vandeninio tirpalo injekcijoms, gauto su distiliuotu vandeniu, tūris	1,0 ml

III. Geliai vietiniam vartojimui**21 PAVYZDYS**

Aktyvus cinko hialuronato komponentas	20,0 mg
Akrilo rūgšties polimerizatas	200 mg

Natrio hidroksidas (30 % koncentracijos)	50 mg
Kalio sorbatas	10 mg
Distiliuotas vanduo	iki 10,0 mg

22 PAVYZDYS

Aktyvus cinko hialuronato komponentas	20,0 mg
Akrilo rūgšties polimerizatas	200 mg
Natrio hidroksidas (30 % koncentracijos)	50 mg
Kalio sorbatas	10 mg
Distiliuotas vanduo	iki 10,0 mg

IV. Pastos ir tepalai vietiniam vartojimui**23 PAVYZDYS**

Aktyvus cinko hialuronato komponentas	50 mg
Kalio sorbatas	10 mg
Minkštas baltas vaškas	125 mg
Sorbitanoleatas	150 mg
Cetilo stearilo alkoholis	840 mg
Glicerinmonostearatas	110 mg
Propilenglikolis	475 mg
Distiliuotas vanduo	iki 10 g

24 PAVYZDYS

Aktyvus kobalto hialuronato komponentas	50 mg
Kalio sorbatas	10 mg
Minkštas baltas vaškas	125 mg
Sorbitanoleatas	150 mg
Cetilo stearilo alkoholis	840 mg
Glicerinmonostearatas	110 mg
Propilenglikolis	475 mg
Distiliuotas vanduo	iki 10 g

25 PAVYZDYS

Aktyvus cinko hialuronato komponentas	50 mg
2-fenoksietanolis	100 mg

Natrio laurilsulfatas	100 mg
Cetilpalmitatas	400 mg
Stearinas	400 mg
Stearilo alkoholis	450 mg
Cetilo alkoholis	450 mg
Baltas vazelinas	500 mg
Propilenglikolis	550 mg
Glicerinas	600 mg
Distiliuotas vanduo	iki 10,0 g

26 PAVYZDYS

Aktyvus kobalto hialuronato komponentas	50 mg
2-fenoksietanolis	100 mg
Natrio laurilsulfatas	100 mg
Cetilpalmitatas	400 mg
Stearinas	400 mg
Stearilo alkoholis	450 mg
Cetilo alkoholis	450 mg
Baltas vazelinas	500 mg
Propilenglikolis	550 mg
Glicerinas	600 mg
Distiliuotas vanduo	iki 10 g

27 PAVYZDYS

Aktyvus cinko hialuronato komponentas	50,0 mg
Mikrokristalinis parafinas	250 mg
Propilenglikolis	500 mg
Sorbitolis	400 mg
Gyvulinis vaškas (acetilintas)	500 mg
Baltas vazelinas	iki 10 g

V. Kompozicijos dezinfekcijai ir pūliuojančių žaizdų bei nudegimų surandėjimui

28 PAVYZDYS

Aktyvus cinko hialuronato komponentas	10 mg
Kalio sorbatas	1,0 mg
Hidrofilinis koloidinis silicio dioksidas	50 mg
Sorbitolis	iki 1 g

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Deprotonuotos hialurono rūgšties asociatai (kompleksai) su periodinės lentelės ketvirto periodo 3d metalo jonais.

2. Asociatas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad turi 3d metalo cinko joną.

3. Asociatas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad turi 3d metalo kobalto joną.

4. Kompozicija, turinti aktyvų komponentą ir įprastus nešiklius ir/arba priedus, besiskirianti tuo, kad aktyvus komponentas yra deprotonuotos hialurono rūgšties asociatai (kompleksai) su periodinės lentelės 3d metalo jonais.

5. Kompozicija pagal 4 punktą, besiskirianti tuo, kad ji yra farmacinis preparatas, turintis aktyvų komponentą efektyvų deprotonuotos hialurono rūgšties asociato (komplekso) su periodinės lentelės ketvirto periodo 3d metalo jonais kiekį mišinyje su nešikliais ir/arba priedais, jei norima, su kitais terapiškai aktyviais komponentais.

6. Kompozicija pagal 5 punktą, besiskirianti tuo, kad ji turi aktyvų komponentą - deprotonuotos hialurono rūgšties asociatą su cinko jonu.

7. Kompozicija pagal 4 punktą, besiskirianti tuo, kad tai yra kosmetinis preparatas (turintis gydantį veikimą), turintis aktyvų komponentą efektyvų deprotonuotos hialurono rūgšties asociato (komplekso) su periodinės lentelės ketvirto periodo 3d metalo jonais kiekį, ir, jei norima, kitus priedus.

8. Kompozicija pagal 7 punktą, besiskirianti tuo, kad tai yra kosmetinis preparatas, turintis deprotonuotą hialurono rūgštį su cinko jonu kaip aktyvųjį komponentą arba nešiklį.

9. Deprotonuotos hialurono rūgšties asociatų (kompleksų) su periodinės lentelės ketvirto periodo 3d metalo jonais gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad

a) prideda vandeninį tirpalą, turintį ekvivalentinį druskos, geriausiai vieno iš periodinės lentelės ketvirto periodo 3d metalo chlorido, kiekį į vandeninį natrio hialuronato arba kitos (šarminio ar žemės šarminio metalo, norint, sidabro druskos) hialuronato druskos tirpalą, arba

b) ištirpina asociatą, gautą iš hialurono rūgšties, naudojant ketvirtines amonio druskas vandeninėje tirpiklių mišinio suspensijoje, turinčioje periodinės lentelės ketvirto periodo 3d metalo jono vandeninį tirpalą ir tirpiklį, dalinai besimaišantį su vandeniu, geriausiai n-butanolį, po to

- nusodina asociatą (kompleksą), gautą iš deprotonuotos hialurono rūgšties ir periodinės lentelės ketvirto periodo 3d metalo jono, panaudojant alkanolį arba alkanoną žinomu būdu, arba

- atskiria nuosėdas nuo tirpalo ir po to, norint,

- nuosėdas išdžiovina švelniose sąlygose.

10. Vandeninio cinko hialuronato tirpalo gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad prideda vandeninį tirpalą, turintį cinko chlorido ekvivalentinį kiekį arba viršijantį ekvivalentinį kiekį, būtiną izotoniniam būviui gauti.

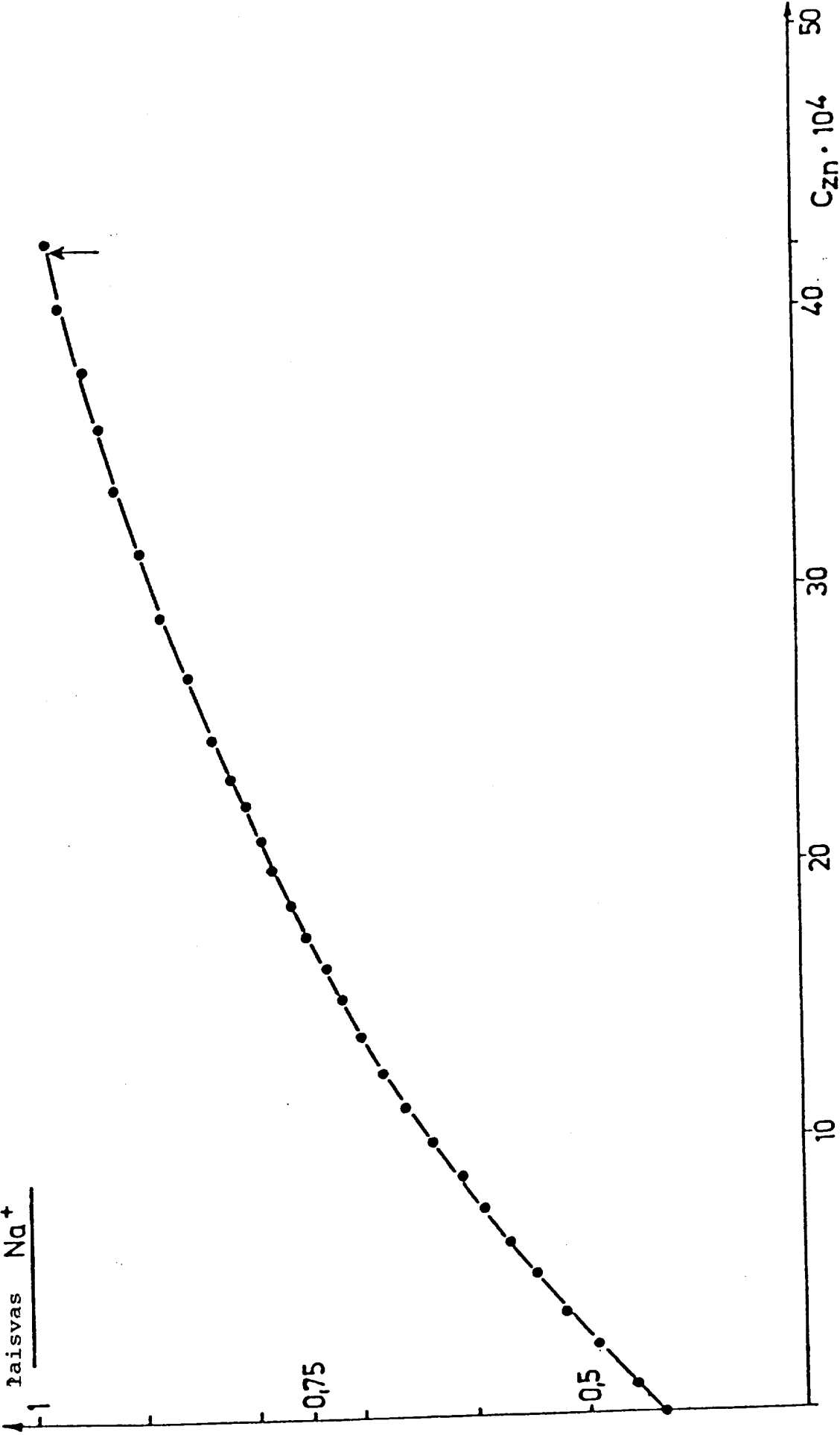


FIG. 1

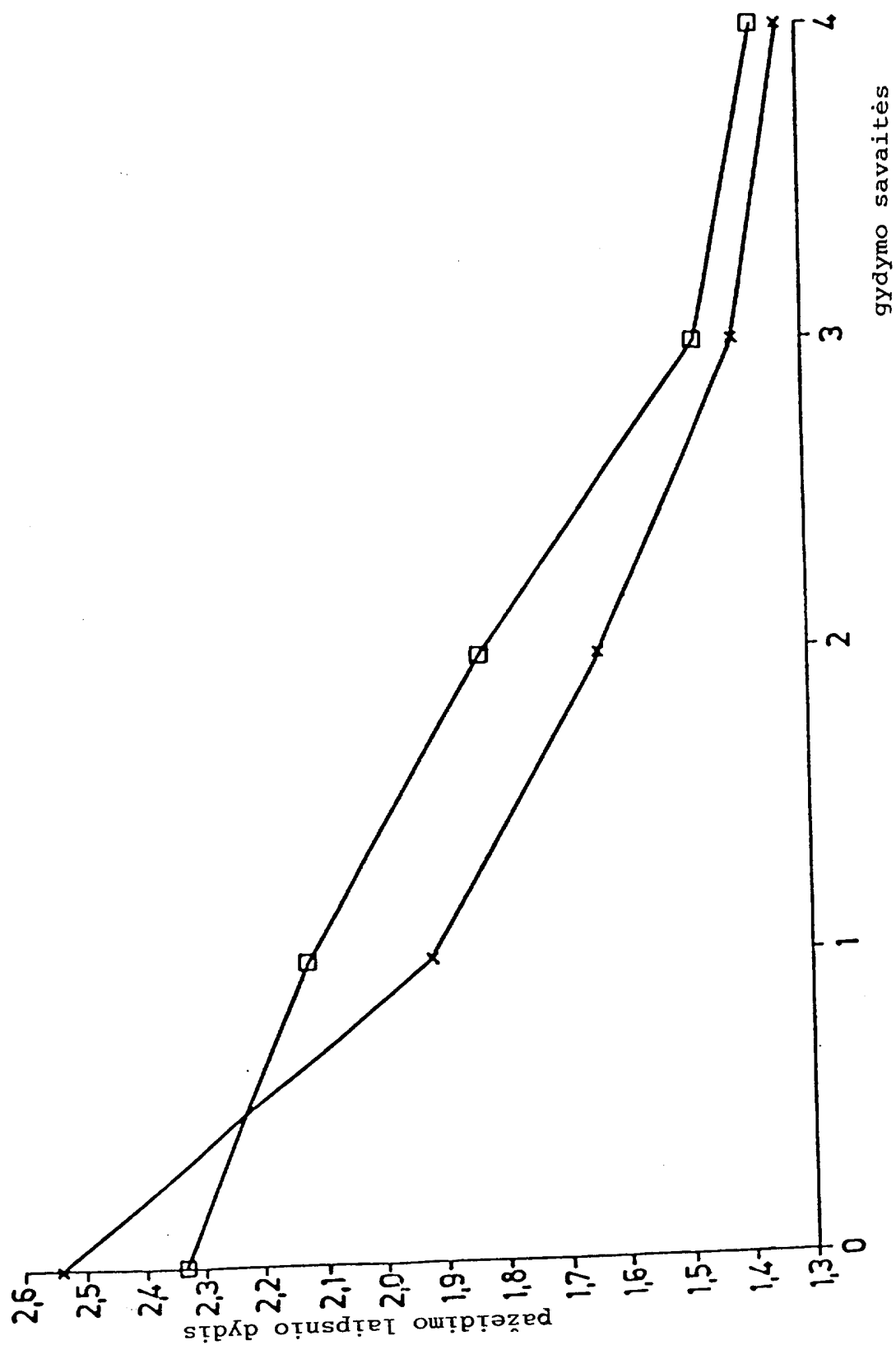


FIG. 2

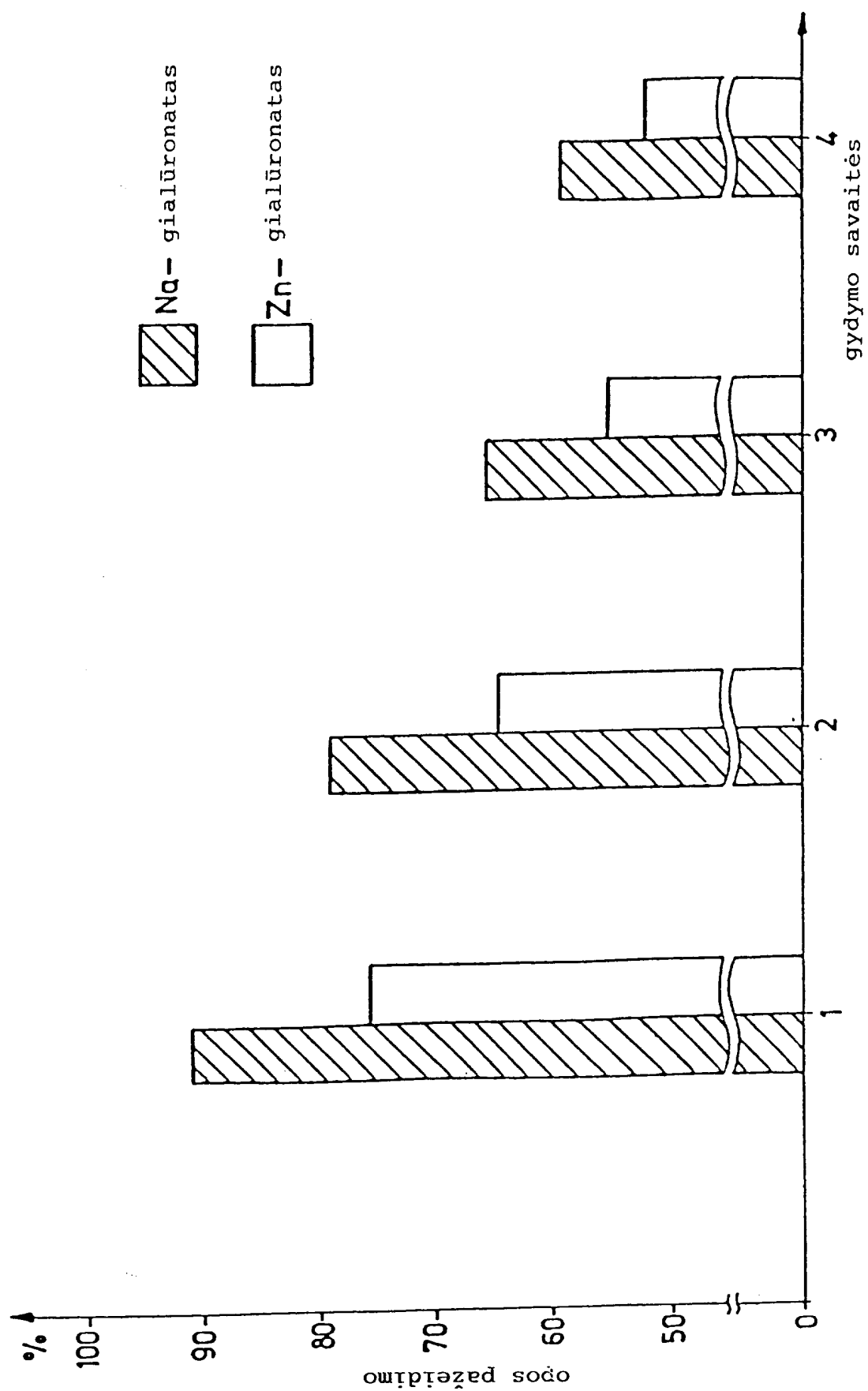


FIG. 3