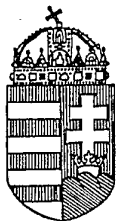


(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

## SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**204 858 B**

(21) A bejelentés száma: 4614/87  
(22) A bejelentés napja: 1987. 10. 13.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
48546 A/86 1986. 10. 13. IT

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**C 08 B 037/08**

(40) A közzététel napja: 1988. 08. 29.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1992. 02. 28. SZKV 92/02

(72) Feltalálók:

Romeo, Aurelio, Róma (IT)  
Valle, della Francesco, Padova (IT)

(73) Szabadalmas:

Fidia S.p.A., Abano Terme (IT)

(54)

### Eljárás a hialuronsav hídkötéses észterei előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a hialuronsav új, részleges hídkötéses, illetőleg részleges vegyes, egyszerű és hídkötéses észtereinek – ahol a hídkötéses észtercsoportokban a szénhidrogénrész 2–16 szénatomos alkilén-csoport vagy (1–4 szénatomos)alkilén-fenil-(1–4 szénatomos)alkilén-csoport, az adott esetben jelen lévő egyszerű észtercsoportokban pedig a szénhidrogénrész 2–18 szénatomos alkilcsoport, fenil-(1–4 szénatomos)alkil-csoport vagy egy kortikoszteroid-alkohol maradéka lehet – és a részleges észtereknek a nem észterezett karboxilcsoportokon képezett alkálifém- vagy alkáliföldfémsóinak előállítására, a hialuronsav valamely kvaterner ammóniumsójának a megfelelő alkilén-dihalogeniddel hídkötéses észter képzésére és kívánt esetben a megfelelő monohalogeniddel egyszerű észtercsoportok kialakítására történő reagáltatása útján.

Az új hídkötéses észterek a szervezetben biológiailag lebontható termékek, amelyek egészségügyi, sebészeti, gyógyászati és kozmetikai készítmények előállítására alkalmazhatók.

**HU 204 858 B**

A találmány tárgya eljárás a hialuronsav többértékű alkoholokkal képzett új észtereinek és sóinak előállítására. A többértékű alkoholokból a hialuronsav-poliszacharid két vagy több karboxilcsoportjával történő észterezésével előállított észterek az ugyanazon vagy különböző hialuronsav-molekulák karboxilcsoportjai között létrejövő hídkötések miatt „hídkötéses” észtereknek nevezhetők. Ezek a hídkötéses vegyületek teljes vagy részleges észterek lehetnek és ez utóbbiakban további karboxilcsoportokat lehet egyértékű vagy többértékű alkoholokkal észterezni, anélkül, hogy hídkötések jönnének létre (az ilyen észtercsoportokat a továbbiakban „egyszerű” észtercsoportoknak nevezzük). Mindkét típusú hídkötéses részleges észterek nem észterezett karboxilcsoportjai szabadon maradhatnak vagy fémekkel vagy szerves bázisokkal sókká alakíthatók.

A találmány kiterjed továbbá a hídkötéses, új hialuronsav-észtereknek, mint biológiailag lebontható műanyagoknak az alkalmazására egészségügyi és sebészeti eszközök előállítására, valamint gyógyászati és kozmetikai célú alkalmazására, és magában foglalja az ezekből, a fent említett területeken való alkalmazásra készült különböző eszközöket is.

Az új észterek alkalmazási területe a hídkötéses észterezés mértékétől, vagyis a keresztirányú kötésekben részt vevő, a fent említett többértékű alkoholokkal észterezett karboxilcsoportok számától, az egyszerűen észterezett csoportok számától és végül a só formájában jelen lévő csoportok számától függ, mivel az észterezetségi és a sóképződés mértéke a termék oldékonyságát és viszkoelasztikus tulajdonságait befolyásolja. Ennek megfelelően például a teljes hídkötéses észterek vizes oldatokban gyakorlatilag oldhatatlanok és ezért molekulaszervezetüknek köszönhetően rendkívül alkalmasak műanyagok és gyanták készítéséhez vagy ezekhez az anyagokhoz adalékként szolgálnak. A közepes vagy kis észterezetségi fokú észterek és ezeknek szerves vagy szerves bázisokkal képzett sói vizes körülmények között többé-kevésbé oldhatók, ennek következtében olyan gélek készítésére használhatók, amelyeket a kozmetika területén, a farmakológiában és az egészségügyi-sebészeti területen általában sokféle módon lehet alkalmazni.

A 0 161 887 számú európai szabadalmi bejelentés (1985. 05. 03., közzétéve 1986. 11. 21.) ismerteti néhány, a hialuronsav és „polifunkcionálisnak” nevezett epoxivegyületek reakciói útján előállított hídkötéses származékot. A fenti szabadalmi bejelentésben a „polifunkcionális epoxivegyületek” olyan szénhidrogéneket jelentenek, amelyekben legalább egy epoxifunkció van és az epoxifunkciók más átalakítható csoportokat is tartalmazhatnak, a hídkötések létrejötte pedig az epoxicsoportokon keresztül történik. Ezek közül a funkciós csoportok közül a leírásban csupán a halogénatomokat említik. A polifunkcionális epoxivegyületek közül a fenti szabadalmi bejelentés csak néhány példát említ, és pedig: epiklórhidrin, epibromhidrin, metil-epiklórhidrin, metil-epibromhidrin, 1,2-bisz(2,3-epoxi-propoxi)-etán, 1,4-bisz(2,3-epoxi-propoxi)-bután, 1,6-bisz(2,3-epoxi-propoxi)-bután, 1,6-bisz(2,3-epoxi-propoxi)-hexán és a biszfenol A

és biszfenol F glicidil-étere. Ebben a szabadalmi bejelentésben alkalmazott és a szabadalmi igénypontokban halometil-oxirán vagy bisepoxivegyületek alkalmazásaira korlátozott előállítási eljárás, illetőleg az ezek felhasználása a hialuronsav kis észterezetségi fokú hídkötéses észterekre korlátozódik: ez valójában azt jelenti, mint ahogy a szabadalmi bejelentés szemléltető példáiból is kitűnik, hogy az epiklórhidrinrel történő reakció során legfeljebb 4%-os észterezetséget értek el (lásd 4. példa), így rosszul oldódó terméket kaptak.

A jelen találmány lehetővé teszi, hogy a hídkötéses észterek széles körét állítsuk elő, beleértve a részleges észtereket is, amelyekben az észtercsoportok nem tartalmaznak hidroxilcsoporttal helyettesített gyököket (eltérően a hialuronsavnak vagy sóinak epoxidokkal történő fenti reakciója során kapott termékektől). A találmány szerinti eljárással vegyes észtereket, vagyis hídkötéses észtercsoportokat és nem hídkötéssel kapcsolódó észtercsoportokat is tartalmazó észtereket lehet előállítani, ahol a hídkötéssel kapcsolódó csoportok aránya meghaladhatja a hialuronsav-diszacharid egységeinek 10%-át.

A 2 151 244 A számú nagy-britanniai szabadalmi bejelentés (1984. 08. 13., közzétéve 1985. 07. 17.) és a 34 34 082 A1 sz. német szövetségi köztársaságbeli közzétételi irat (1984. 09. 17., közzétéve 1985. 07. 11.) ismerteti néhány hídkötéses hialuronsav-származékot, amelyeket hialuronsav és formaldehid, dimetilol-karbamid, dimetilol-etilén-karbamid, poliaziridinek, poliozocianátok és divinil-szulfonok reakciójával állítottak elő. Ezek a származékok oldhatatlanok és megfelelő biokompatibilitásuk miatt in vivo alkalmazásra javasolják ezeket, így különböző protetikuss eszközök, például szívbillentyűk, ércsípeszek stb. készítésére, vagy ilyen eszközök készítéséhez használt különböző poliimer anyagok adalékanyagaiként. Ugyanez a szabadalmi leírás javasolja az etil-oxid alkalmazását a „hídkötés” kialakítására szolgáló ágensként, azonban sem az eljárást, sem a kapott termék típusát nem ismerteti. A hídkötést tartalmazó származékok szerkezetét nem írják le és a hídkötés típusáról sem tesznek említést. A formaldehid és a fenti szubsztituált ureidek esetében ez olyan származékokat jelenthet, amelyekben a hialuronsav karboxilcsoportjai szemiacetál szerkezetűek, míg más esetekben hidroxilcsoportok alkilezett termékeit jelentheti.

Ennek megfelelően a találmány tárgya elsősorban a hialuronsavnak az alifás sor kétértékű alkohollaival képzett teljes és részleges hídkötéses észterekre irányul. A részleges hídkötésű észterekben a karboxilcsoportokat alifás vagy aralifás kétértékű alkoholokkal és kívánt esetben emellett egyértékű alkoholokkal észterezhetjük, ugyanakkor a részleges észterekben észterezetlen, szerves vagy szerves bázisokkal sókká alakított karboxilcsoportok is lehetnek.

A „hialuronsav” kifejezést az irodalomban egy különböző molekulatömegű savas poliszacharid jelölésére használják, amely a  $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_6\text{N}$ -D-glükuronsavból és N-acetil- $\beta$ -D-glükóz-aminból álló diszacharidegységekből épül fel, és a természetben sejtek felületén, gerincsek

kötőszövetének bázisos extracelluláris anyagaiban, ízületek ízületi nedveiben, a szem csarnokvizében, az emberi köldökzsinór szöveteiben és a kakastaréjban fordul elő. A hialuronsav fontos szerepet játszik a biológiai szervezetben, mint sok szövet sejtjeinek mechanikai támasza, ilyenek a bőr, az inak, az izmok és a porcok, és ennek következtében a sejtközi mátrix fő komponense. A hialuronsav azonban más funkciókat is betölt a biológiai folyamatokban, így a szövetek hidratálásában, nedvesítésében, sejt migrációban, a sejtfunkcióban és differenciálódásban (A. Balázs és munkatársai: *Cosmetics and Toiletries*, 5/84, 8–17. oldalak, Olaszország).

A hialuronsav a fent említett természetes szövetekből, így kakastaréjból vagy bizonyos baktériumokból is kinyerhető extrakcióval. Manapság azonban a hialuronsav már mikrobiológiai módszerekkel is előállítható. Az extrakcióval kapott teljes hialuronsav molekulatömege 8–13 millió körül van. Azonban a poliszacharid molekulaláncának hossza különböző fizikai és kémiai faktorok hatására elég könnyen csökkenthető. Ilyen tényezők lehetnek mechanikai hatások vagy sugárzás, hidrolízis, oxidáció vagy enzimatis reagensek. Ennek következtében a természetes extraktumok szokásos tisztítási eljárásai során kisebb molekulatömegű, degradált frakciók keletkeznek (lásd Balázs fenti közleményét).

A hialuronsavat, molekuláris frakcióit és a megfelelő sókat gyógyászati célra alkalmazzák, és említik kozmetikai célú felhasználási lehetőségeiket is (lásd Balázs fent említett cikkét és a 2 478 468 számú francia szabadalmi leírást). Terápiás célra a hialuronsavat és sóit elsősorban ízületi bántalmak kezelésére alkalmazzák, például az állatgyógyászatban lovak ízületi bántalmainak kezelésére [*Acta Vet. Scand.* 167, 379 (1976)]. Természetes szövetek és szervek kiegészítő és helyettesítő terápiás reagensként a hialuronsavat és molekuláris frakcióit, valamint ezek sóit a szemsebészetben alkalmazzák (lásd például Balázs és munkatársai, *Modern Problems in Ophthalmology*, 10, 1970, 3, E. B. Strieff, S. Karger kiadók, Bazel; *Viscosurgery and the Use of Sodium Hyaluronate During Intraocular Lens Implantation*, az *International Congress and First Film Festival on Intraocular Implantation*, Cannes, 1979 konferencián elhangzott előadás; 4 328 803 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, amely a hialuronsav szemészeti felhasználási lehetőségeinek összefoglalását tartalmazza és a 4 141 973 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás). A 0 138 572 A3 számú európai szabadalmi közzétételi iratban (1985. április 24.) a hialuronsavnak olyan molekulatömegű frakcióját ismertetik, amely például nátriumsó formájában intraokuláris és intraartikuláris injekciók céljára használható és amelyek a szem belső folyadékainak helyettesítésére és artopatiás terápiás célra szolgálnak.

A hialuronsav számos, gyógyászati és sebészeti eszköz készítésére használt polimer anyag, így poliuretánok, poliészterek, poliolefinok, poliamidok, polisziloxánok, vinil- és akrilpolimerek és karbonszálak adalékként is felhasználható, mert ezeket az anyagokat biológiailag kompatibilissé teszi. Ebben az esetben a

hialuronsav vagy egyik sójának hozzáadása úgy történik, hogy az ilyen anyagok felületét bevonják, vagy a hialuronsavat diszpergálják ezekben vagy e két eljárás kombinációjának alkalmazásával. Ilyen anyagok felhasználhatók például különböző egészségügyi és gyógyászati eszközök, így szívbillentyűk, intraokuláris lencsék és ércsipeszek, pacemakerok és hasonló eszközök készítése során (4 500 676 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

Bár a „hialuronsav” kifejezést gyakran nem megfelelő értelemben használják, mint a fentiekből látható, a kifejezés a D-glükuronsav és az N-acetil-D-glükózamin váltakozásával felépülő, változó molekulatömegű poliszacharidokat, sőt ezek frakcióit is jelöli, és bár ennek következtében a többes számba tett „hialuronsavak” kifejezés tűnhetne helyesnek, a következőkben maradunk az egyes számú fonnánál, beleértve a molekuláris frakciókat is, és gyakran a „HY” jelölést használjuk ennek a gyűjtőfogalomnak a rövidítésére.

A hialuronsav alifás, aralifás, cikloalifás és heterociklusos alkoholokkal képzett észterei is hasonló, sőt még kiválóbb tulajdonságokkal rendelkeznek, mint maga a savas poliszacharid és ezek a fent említett felhasználásra alkalmasabbak. Ezeket az észtereket és előállításukra szolgáló eljárást a 881 454 sorozatszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés (bejelentve 1986. július 2-án) ismerteti. A nagy észterettségi fokú, különösen a teljes észterek a hialuronsavtól eltérően szerves oldószerekben, például dimetilszulfoxidban jó oldékonyságot mutatnak. Így például a hialuronsav benzilészterének oldékonysága dimetilszulfoxidban szobahőmérsékleten 200 mg/ml. A HY-észterek bizonyos szerves oldószerekben mutatott oldékonysága, különös és említésre méltó viszkoelasztikus tulajdonságokkal párosulva, olyan egészségügyi, sebészeti és gyógyászati készítmények előállítását teszi lehetővé, amelyek fiziológiás sóoldatban oldhatatlanok és meghatározott, kívánt formájúak. Az előállítás során először egy szerves oldószerezrel elkészítjük a HY-észter oldatát, majd a sűrű, viszkózus oldatból kialakítjuk a kívánt késztermék formáját és végül a szerves oldószerezrel extraháljuk, amelyikben a hialuronsav-észter nem oldódik. Ezek az előnyös tulajdonságok igen nagy mértékben megtalálhatók a találmány szerinti, hídkötésű vegyületeknél is.

A találmány szerinti eljárással előállítható hídkötésű észterekben a hídképző R<sup>1</sup> csoport 2–16 szénatomos alkilénlánc vagy (1–4 szénatomos)alkilén-fenil-(1–4 szénatomos)alkilén-csoport lehet; ezek a csoportok a hialuronsav-molekuláris egység egy-egy karboxilcsoportjával a megfelelő kétértékű alkoholból, vagyis 2–16 szénatomos alkilén-glikolból illetőleg feniléndi(1–4 szénatomos)alkanolból levezethető diészterhidat képeznek.

Az új hídkötésű észterek legfontosabb csoportját azok képezik, amelyek legfeljebb 10, különösen legfeljebb 8 szénatomos glikolokból, így elsősorban etilén-glikolból, propilén-glikolból, butilén-glikolból, hexilén-glikolból vagy oktilén-glikolból vezethetők le.

A fenilén-dí(1–4 szénatomos)alkanolokból levezet-  
hető hídkötéses észterek sorában különösen a xililén-  
glükolból vagy fenilén-dietanolból levezethető hídköté-  
ses észterek előnyösek.

Az egyszerű kötésű észtercsoportok – amelyek jelen  
lehetnek a hídkötéses észtercsoportok mellett is – 2–18  
szénatomos alkanolokból, fenil-(1–4 szénatomos)alka-  
nolokból vagy kortikoszteroid-21-alkoholokból vezet-  
hetők le. Az alifás alkanolokkal képzett észterek sorá-  
ban előnyösek a legfeljebb 12, még előnyösebben leg-  
feljebb 6 szénatomos alkanolokkal, különösen etanollal  
képezett észterek, míg a fenil-(1–4 szénatomos)alkano-  
lokkal képezett észterek sorában különösen a benzil-alko-  
hollal képezett észter emelendő ki. A kortikoszteroid-  
21-alkoholokkal képezett észterek sorában különö-  
sen a kortizonnal képezett észterek említendőek, de  
ezekkel egyező módon állítható elő és alkalmazhatók  
más kortikoszteroid-21-alkohollal, például hidrokortizo-  
nallal vagy dexametazonnal képezett észterek is.

A találmány szerint előállított új egyszerű, vegyes és  
hídkötéses, teljes és részleges hialuronsav-észterek, va-  
lamint a részleges észterek sói igen előnyösen alkal-  
mazhatók mindazokon a fentebb, leírásunknak a tech-  
nika állását ismertető bevezető részében említett terü-  
leteken, ahol már eddig is felmerült az igény ilyen  
fajta, biológiailag ártalmatlan, illetőleg biológiailag le-  
bontható polimerek felhasználására, sőt kedvező fizi-  
kai és biológiai tulajdonságaik folytán – amint ezt  
fentebb már említettük – további alkalmazási módokra  
is lehetőséget nyújtanak. Ennek megfelelően az új hia-  
luronsav-származékok különösen alkalmasak az aláb-  
biak előállítására:

- (1) gyógyszerek,
- (2) gyógyszerek gyógyászati hordozóanyagai,
- (3) kozmetikumok és kozmetikumok hordozóanya-  
gai,
- (4) egészségügyi, gyógyászati és sebészeti mű-  
anyag eszközök.

A hídkötéses észterek típusát nyilvánvalóan a kívánt  
felhasználástól függően kell megválasztani. Rend-  
szerint a hialuronsav teljes észterezettségét megköze-  
lítő nagy észterezettségi fok növeli a lipofil tulajdonsá-  
got és azért csökken a vízdékonyság. Gyógyászati  
vagy kozmetikai célú felhasználásnál különösen fontos  
az észterezés mértékének szabályozása, hogy ezzel a  
megfelelő vízdékonyságot biztosítsuk, annak ellené-  
re, hogy a hialuronsavhoz vagy sóihoz képest jó lipofil  
tulajdonságokkal rendelkeznek. Természetesen magá-  
nak az észterező komponensnek a molekulaméretét is  
figyelembe kell venni, mivel ez rendszerint fordított  
arányban befolyásolja a vízdékonyságot. Amennyi-  
ben gyógyszerek alkalmazásáról van szó, figyelembe  
kell venni a hidrophil vagy lipofil tulajdonságok kisebb  
vagy nagyobb mértékét a kezelni kívánt szövet típusá-  
tól függően, például dermális gyógyszerek esetében a  
bőr ilyen természetével összefüggésben.

Az új, találmány szerinti hídkötéses származékok  
magának a hialuronsavnak belső tulajdonságai alapján  
használhatók gyógyászati hatóanyagként, így például  
izületi bántalmak kezelésére humán és állatgyógyászati

területen egyaránt. Ebben az esetben az észterek olyan  
többértékű alkoholokból származnak, amelyek semmi-  
lyen vagy elhanyagolható farmakológiai hatással ren-  
delkeznek, ilyenek különösen a 2–8 szénatomos kétér-  
téki alkoholok, és az esetleg jelen lévő egyszerű ész-  
tercsoportok is farmakológiai hatást nem mutató, pél-  
dával legfeljebb 8 szénatomos egyértékű alifás alkoho-  
lomból származnak. A kezelés parenterális, még ponto-  
sabbban intraartikuláris úton történik.

A találmány szerinti más hídkötéses észterek farma-  
kológiailag hatásos alkoholokból is levezethetők, külö-  
nösen vonatkozik ez az egyszerű észtercsoportokat  
eredményező alkoholokra. Ezek a vegyületek az alko-  
holokéhoz hasonló tulajdonságokkal rendelkeznek,  
azonban hatásspektrumuk differenciáltabb, így ki-  
egyensúlyozottabb, állandóbb és szabályozottabb far-  
makológiai hatást biztosítanak és általában jelentős  
„retard” hatásuk van. Ismét más hídkötéses származé-  
kok két vagy több különböző típusú, saját farmakoló-  
giai hatással rendelkező vagy nem rendelkező alkoho-  
lomból származó egyszerű észtercsoportokat tartalma-  
zhatnak. A különböző típusú, észterezésre használt alko-  
holok megfelelő arányú adagolásával olyan észterek  
állíthatók elő, amelyek az aktív alkohol farmakológiai  
hatásával rendelkeznek a hialuronsav fajlagos hatása  
nélkül, így a kapott vegyületek a fent említett előnyös  
tulajdonságokkal, vagyis nagyobb stabilitással és bio-  
lógiai hozzáférhetőséggel rendelkeznek a farmakoló-  
giailag aktív alkoholok kívánt hatásának és tulajdonsá-  
gainak megfelelően.

A farmakológiailag aktív alkoholokból levezetett  
alábbi származékokban a hídkötéses hialuron-moleku-  
la alapvetően a farmakológiailag aktív komponens hor-  
dozójaként szolgál és ezért ezek is a (2) vagy (3)  
csoportba sorolhatók. Tekintettel arra, hogy az új hídk-  
ötéses származékok a (2) és (3) csoportnak megfelelő  
alkalmazás szerint ténylegesen vivőanyagként szolgál-  
nak, előnyösen a fent említett, gyógyászatiilag hatástal-  
lan, többértékű alkoholokból vezethetők le és előnyö-  
sen az egyértékű alkoholokból származó lehetséges  
észtercsoportok sem rendelkeznek farmakológiai ha-  
tással. Az aktív hatóanyagot az új származékokkal me-  
chanikusan elkeverjük és a kapott gyógyszerek más, a  
gyógyszerkészítményeknél szokásos adalék- és segéd-  
anyagokat is tartalmazhatnak. Az aktív hatóanyag he-  
lyett aktív hatóanyagok asszociátumát is alkalmazhat-  
juk. Különösen érdekesek ezek közül az olyan gyógy-  
szerkészítmények, amelyekben a hialuronsav-száрма-  
zék hordozóanyagként szolgálnak és topikális keze-  
lésre alkalmas aktív hatóanyagokat tartalmaznak.

A találmány szerinti új származékoknak a hídkötésben  
még részt nem vett karboxilcsoportjai észterezésére hasz-  
nálható farmakológiailag aktív alkoholok a már említet-  
teken kívül lehetnek alifás-cikloalifás többértékű alkoho-  
lok, ilyenek például a szteroidok, különösen a kortikosz-  
teroidok és származékaik, mint például az ösztradiol és  
metilszármazékai, a 17-helyzetben helyettesített etinil-  
vagy propinilszármazékai, tesztoszteron és származékai,  
így a 17- $\alpha$ -metil-tesztoszteron, 17- $\alpha$ -etinil-tesztoszteron,  
1,2-dehidrotesztoszteron, norgesztrel, 19-nor-tesztoszte-

ron, 19-nor-17- $\alpha$ -metil-tesztoszteron, antihormonok, mint ciproteron, kortizon, hidrokortizon, dexametazon, betametazon, parametazon, flumetazon, flukinolon, klobetazol, beklometazon, alfaxolon, bolaszteron.

Az itt ismertetett hídkötéses új származékok természetesen ugyanazokban az esetekben alkalmazhatók, mint a szabad alkoholok.

Találmányunk egyik érdekes szempontja az a lehetőség, hogy az eddigieknél stabilabb gyógyszereket lehet előállítani. Ennek következtében egyrészt elő lehet állítani olyan hídkötéses származékokat, amelyeket magának a hialuronsavnak jellegzetes indikációs területein lehet alkalmazni, így például olyan intraartikuláris injekciók készítésére, amelyben a hídkötéses származék nedvesítőszerként szolgál. A hialuronidáz-származéknak a szabad savhoz viszonyított jobb stabilitása következtében jelentősen késleltetett hatást lehet elérni. Másrészt „retard” hatású gyógyszereket is elő lehet állítani a fenti származékokból, amelyek szintén terápiásan aktív alkoholokból származó észtercsoportokat tartalmaznak. Ezekből észterázokkal történő felszabadítás útján a farmakológiailag aktív alkoholok nagyon lassan kerülnek be a szervezetbe. A (4) csoportnak megfelelő alkalmazáshoz az új hídkötéses észtereket elsősorban farmakológiailag inert alkoholokkal, például kétértékű, telített alifás, különösen 2–8 szénatomos alkoholokkal és egyértékű alkoholokkal, elsősorban alifás alkoholokkal állítjuk elő.

A kozmetikai célra előnyösen alkalmazható észterek lényegében megegyeznek az egészségügyi, gyógyászati és sebészeti célokra használható, korábban felsorolt hídkötéses észtercsoportokat tartalmazó származékokkal.

A találmány szerinti hídkötéses származékokban a hídkötésben részt nem vett és nem észterezett karboxilcsoportok szabadok vagy só formájúak. A sók szervesen bázisokat, például alkálifémeket, így káliumot és különösen nátriumot és ammóniumot és alkáliföldfémeket, így kalciumot vagy magnéziumot és alumíniumot tartalmazhatnak.

Részleges észterek kvaterner ammóniumsóit is elő lehet állítani, ilyenek például a fent említett szénatomszámú tetraalkil-ammónium-sók és előnyösen az olyan sók, amelyekben a negyedik alkilcsoport 1–4 szénatomos, például metilcsoport.

A találmány szerinti új hialuronsav-származékok különösen előnyös vivőanyagok lokális és topikális kezelésre alkalmas, elsősorban ophtalmológiában alkalmazható gyógyszerek előállítására, ahol ezek a cornealis epitheliummal szemben kiemelkedő kompatibilitást mutatnak és ezért túlérzékenységi reakció nélkül kiválóan tolerálhatók. Ezen túlmenően, ha a gyógyszereket koncentrált, elasztikus-viszkózus oldatok alakjában vagy szilárd anyagokként adagoljuk, a cornealis epitheliumon homogén, stabil és tökéletesen átlátszó filmet tudunk létrehozni, amely jól tapad, késleltetett biológiai hozzáférhetőséget biztosít és ezáltal elhúzódó hatású készítményt lehet belőle előállítani.

Az ilyen szemészeti gyógyszerek az állatgyógyászat területén különösen értékesek, figyelembe véve, hogy jelenleg nincsenek kemoterápiás anyagokat tartalmazó

5 állatgyógyászati készítmények. A gyakorlatban az állatok kezelésére humán felhasználásra szánt készítményeket alkalmaznak és ezek nem mindig biztosítják a megkívánt hatást vagy nem felelnek meg a kezeléshez szükségesre álló speciális követelményeknek. Ez a helyzet például a fertőző szaru- és kötőhártya-gyulladás, a fertőző kötőhártya-gyulladás vagy IBK esetében, amely elsősorban a szarvasmarhákat, juhokat és kecskéket sújtó fertőzés. Feltehetően e három típusú betegség esetében speciális etiológiai tényezőkről van szó, vagyis a szarvasmarhánál a legfontosabb mikroorganizmus valószínűleg a *Moraxella bovis* (bár más, vírusos eredetű szervezetek, például a Rinotracheitis vírus, juhoknál a *Mycoplasma*, *Rickettsia* és *Chlamydia* és kecskéknél a *Rickettsia* szerepe sem zárható ki). A betegség akut formában jelentkezik és gyorsan terjed: a kezdeti stádiumban jellemző tünet a szemhéjgörcs és erősödő könnyezés, amelyet gennyes váladék, kötőhártya-gyulladás és szaruhártya-gyulladás követ, a kísérőtünet gyakran láz, étvágytalanság és a tejelválasztás teljes megszűnése. Különösen súlyosak a szaruhártyasérülések, amelyek végső stádiumban magának a szaruhártyának a perforációjához is vezethetnek. E betegségek klinikai lefolyása néhány naptól néhány hétig tarthat.

Kezelésükre a kemoterápiás anyagok széles választékát használják, amelyeket mind helyileg (gyakran szteroid gyulladásgátlókkal együtt), mind szisztémásan alkalmazhatják. Szisztémásan alkalmazhatók például a tetraciklinek, így az oxitetraciklin, penicillinek, így a kloxacillin és benzil-penicillin, szulfonamidok, polimixin B (mikonazollal és prednizolonnal társítva), kloramfenikol, tilozin és klór-micetin. A betegség helyi kezelése, viszonylagos egyszerűsége ellenére nem megoldott, mert az eddig használt szemgyógyászati készítmények esetében eddig különböző okokból nem volt lehetőség ilyen módon gyógyászati hatással antibiotikum- vagy szulfonamid-koncentrációk létrehozására a könnyelválasztás helyén. Ez oldatok esetében érthető, figyelembe véve, hogy ezeknél az állatoknál a fej lefelé hajló helyzetben van, de ugyanez érvényes a felszilárd gyógyszerekre is, mert a szokásosan használt vivőanyagok nem biztosítják a szaruhártya felületéhez a megfelelő tapadást, nem rendelkeznek megfelelően nagy hatóanyag-koncentrációval és nem biztosítják a hatóanyag tökéletes eloszlását (vagyis eloszlási gradiens tapasztalható). Ezeket a szokásos szemgyógyászati készítményeknél tapasztalható nehézségeket például Slatte és munkatársai ismertették az *Austr. Vet. J.*, 59 (3), 69–72. oldalak (1982) cikkükben. A találmány szerinti hialuronsav-észterek szemgyógyászati készítmények hordozóanyagaiként való alkalmazása olyan kiváló készítmények előállítását teszi lehetővé, amelyekben a hatóanyagoknak nincs koncentrációgradiense és ezért eloszlása teljesen homogén, tökéletesen átlátszóak és tökéletesen tapadnak a szaruhártyához, irritáló hatásuk nincs, kitűnő hordozóanyagai az aktív anyagnak és esetenként retard hatással rendelkeznek. Az új származékokat tartalmazó, szemgyógyászati célra használható gyógyszerkészítmények pupillaszűkítő,

sebgógyító, gyulladásgátló és antimikrobiális/antibiotikus hatásúak lehetnek. Az antibiotikumok közül például a következők alkalmazhatók: bázikus és nembázikus antibiotikumok, például aminosav-derivátok, makrolidok, tetraciklinek és peptidok, mint a gentamicin, neomicin, streptomycin, dihidrostreptomycin, kanamicin, amikacin, tobramicin, spektinomycin, eritromycin, oleandomycin, karbomicin, spiramicin, oxitetraciklin, rolitetraciklin, bacitracin, polimixin B, gramicidin, kolisztin, kloramfenikol, linkomicin, vankomicin, novobiocin, risztocetin, klindamicin, amfotericin B, grizeofulvin, nisztatin és adott esetben ezek sói, például szulfátok vagy nitrátok, vagy egymás közötti vagy más, például a későbbiekben említett hatóanyagokkal alkotott asszociátumok.

Más, a találmány szerinti vivőanyaggal készített szemgyógyászati készítményekben alkalmazott hatóanyagok az alábbiak: más fertőzést gátló anyagok, mint a dietil-karbamazin, mebendazol, szulfonamidok, például szulfacetamid, szulfadiazin, szulfizoxazol; vírusellenes és tumorellenes szerek, például a jó-d-deoxi-uridin, adenin-arabinozid, trifluor-timidin, aciklovir, etil-deoxi-uridin, bróm-vinil-deoxi-uridin, 5-jód-5'-amino-2',5'-dideoxi-uridin; szteroid gyulladásgátlók, mint a dexametazon, hidrokortizon, prednizolon, fluor-metolon, medrizon és adott esetben ezek észterei, például a foszforsav-észterek; nem szteroid gyulladásgátlók, például az indometacin, oxifenbutazon, flurbiprofen; sebgógyulást elősegítő anyagok, például az EGF epidermális növekedési faktor; helyi érzéstelenítők, így a benoxinát, proparokain és ezek lehetséges sói; kolinerg agonisták, így a pilokarpin, metakolin, karbamilkolin, aceklidin, fizostigmin, neostigmin, demekarium és ezek lehetséges sói; kolinerg gátlók, például az atropin és sói; adrenerg agonisták, például a noradrenalin, adrenalin, nafazolin, metoxamin és ezek lehetséges sói; adrenerg gátlók, például a propranolol, timolol, pindolol, bupranolol, atenolol, metoprolol, oxprenolol, praktolol, butoxamin, szotalol, butadrin, labetalol és ezek lehetséges sói.

A bőrgyógyászatban önmagukban vagy más hatóanyagokkal együttesen használható hatóanyagok például a következők: terápiás szerek, mint az antiinfektív szerek, antibiotikumok, antimikrobiális szerek, gyulladásgátlók, citosztatikumok, citotoxikumok, vírusellenes szerek, fájdalomcsillapítók és profilaxiás szerek, például napszűrők, dezodorok, antiszeptikumok és dezinfektánsok.

A fenti szemészeti és bőrgyógyászati példákban kiindulva, ezek analógiájára belátható, hogy melyek azok a találmány szerinti híd-kötéses hialuronsav-észterekkel, mint vivőanyagokkal készített gyógyszerkészítmények, amelyek a gyógyászat különböző területein, például a fül-orr-gégészetben, nőgyógyászati, angiológiai, neurológiai célra vagy a belső szervek helyi, például rektális úton kezelhető megbetegedéseinek gyógyítására használhatók. Természetesen terápiásan hatásos anyagoknak a találmány szerinti új származékokkal alkotott olyan asszociátumait is el lehet készíteni, ame-

lyek parenterális kezelésre alkalmasak. Ez utóbbi esetben, injekciózásra alkalmas vizes oldat készítéséhez kevés híd-kötést és/vagy észterezett csoportot tartalmazó hialuronsav-származékokat kell választani. A vízben gyengén vagy egyáltalán nem oldódó származékokat olyan asszociátumok készítésére lehet használni, amelyek a kezelésre használt hatóanyagot szerves anyagok oldatában tartalmazzák, ilyenek az olajos oldatok.

A topikális kezelésre alkalmas gyógyszereket szilárd, például liofilizált por alakban készíthetjük, amelyek csak a két komponenst tartalmazzák elegyként vagy külön-külön. Az ilyen szilárd gyógyszerek a kezelendő hámszövetrel érintkezve az adott hámszövettől függően többé-kevésbé koncentrált oldatokat képeznek, amelyek az előzőleg in vitro körülmények között előállított oldatokkal megegyező tulajdonságúak és ez a találmány újabb különösen érdekes szempontját jelenti. Az ilyen oldatokat előnyösen desztillált vízzel vagy steril fiziológiás sóoldattal készítjük és a hialuronsavon vagy sóinak egyikén kívül előnyösen semmilyen más gyógyászati vivőanyagot nem tartalmaznak. Az oldatok koncentrációi is széles határok között mozoghatnak, így például 0,01 és 75 t/tf% között lehetnek, és ez vonatkozik a két komponensre külön-külön és elegeikre vagy sóikra is. Különösen előnyösek a kifejezetten elasztikus-viszkózus tulajdonságú oldatok, például amelyek 10 és 90 t/tf% közötti gyógyszert vagy a két komponens egyikét tartalmazzák.

Az ilyen típusú gyógyszerek különösen fontosak, akár vízmentes (liofilizált) formában, akár koncentrált oldatok vagy vízzel vagy fiziológiás sóoldattal hígított formában is, esetleg adalékanyagokat vagy segédanyagokat, például dezinficiálószerkeket vagy hordozóanyagként szolgáló ásványi sókat vagy más anyagokat is adhatunk hozzá szemészeti célú felhasználásra.

A találmány szerinti eljárással előállított híd-kötéses hialuronsav-észterek közül gyógyászati készítmények vivőanyagaiként előnyösen olyanokat alkalmazunk, amelyeknek a savassági foka megfelel annak a fiziológiai környezetnek, amelyben alkalmazásra kerülnek, vagyis amelyeknek a pH-értéke fiziológiásan elfogadható. A pH-érték beállítása a hialuronsav bázikus anyaggal alkotott sói esetében a bázikus anyag mennyiségének szabályozásával érhető el. Ez például azt jelenti, hogy ha a hialuronsav-észter egy bázikus anyaggal alkotott sója túl savas, akkor a szabad savcsoportok feleslegét a fent említett szeretlen bázisokkal, például nátrium-, kálium- vagy ammónium-hidroxiddal semlegesítjük.

A találmány szerinti hialuronsav-észterek előállításának módszerei.

A találmány szerinti híd-kötéses, új származékok a karbonsav-észterek előállítására önmagában ismert módszerek szerint állíthatók elő, például úgy, hogy a hialuronsavat a fenti kétértékű alkoholokkal katalizátor, például erős szeretlen savak vagy savas típusú ioncserélők jelenlétében reagáltatjuk. Eljárhatunk úgy is, hogy a kívánt alkohol bevitelére alkalmas észterezett alkalmazunk szeretlen vagy szerves bázisok jelenlétében. Észterezőszerként az irodalomból ismert

reagensek, mint különösen alkil-halogenidek, például etil-jodid vagy más, a fenti kétértékű alkoholokból levezethető alkilcsoportot tartalmazó alkil-halogenidek alkalmasak.

A reakciót alkalmas oldószerben, például egy alkoholban, előnyösen a karboxilcsoportba beviendő alkilcsoportot tartalmazó alkoholban folytatjuk le, de alkalmazhatunk apoláris oldószereket is, például ketonokat, étereket, mint a dioxánt vagy aprotikus oldószereket, például dimetil-szulfoxidot. Bázisként például az alkálifémek vagy alkáliföldfémek vagy a magnézium hidroxidjait vagy ezüst-oxidot vagy ezeknek a fémeknek bázisos sóit, például karbonátjait vagy szerves bázisokat, például tercier nitrogénbázisokat, így piridint vagy kollidint alkalmazhatunk. A bázis helyett bázisos típusú ioncserélőt is alkalmazhatunk.

Egy másik észterezési eljárás szerint fémsókat vagy szerves nitrogénbázisokkal alkotott sókat, például ammónium- vagy helyettesített ammóniumsókat alkalmazhatunk. Előnyösen alkáli- vagy alkáliföldfémsókat alkalmazunk, de más fémsók felhasználása is lehetséges. Észterezőszerként ebben az esetben is a korábban felsoroltak használhatók és ugyanez vonatkozik az oldószerekre is. Előnyösen aprotikus oldószereket, például dimetil-szulfoxidot és dimetil-formamidot alkalmazunk. Ezeket az észterezési eljárásokat természetesen a korábban ismertetett egyszerű észterek előállítására is használhatjuk.

A fent említett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben ismertetett új és eredeti eljárás szerint a hialuronsav egyszerű észterei előnyösen úgy állíthatók elő, hogy a hialuronsav kvaterner ammóniumsóját egy aprotikus oldószerben, például dialkil-szulfoxidban, dialkil-karboxi-amidban, így különösen rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó dialkil-szulfoxidban, mindenekelőtt dimetil-szulfoxidban és rövid szénláncú alifás savak rövid szénláncú alkilcsoportot tartalmazó dialkil-amidjaiban, például dimetil- vagy dietil-formamidban vagy dimetil- vagy dietil-acetamidban valamilyen észterezőszerrel reagáltatjuk. A reakciót előnyösen 0 és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 25–40 °C-on, például 30 °C-on folytatjuk le. Az észterezést előnyösen úgy végezzük, hogy az észterezőszer fokozatosan a fent említett ammóniumsók egyikének a fent említett oldószerek egyikével, például dimetil-szulfoxiddal készített oldatához adjuk. Ugyanazt a módszert alkalmazhatjuk a találmányunk szerinti hídkötéses észterek előállítására, amely szerint a két karboxilcsoport közötti hídkötések könnyen kialakíthatók a fent említett értékű alkoholokból levezethető észterezőszerrel és a hialuronsav kvaterner ammóniumsójának reakciójával. Kiindulási kvaterner ammóniumsóként előnyösen rövid szénláncú ammónium-tetraalkilátokat, előnyösen 1–6 szénatomos alkilcsoportokat tartalmazókat használunk. Elsősorban tetrabutil-ammónium-sókból indulunk ki. Ezeket a kvaterner ammóniumsókat a hialuronsav valamely sójából, előnyösen a fent említett sók egyikéből, különösen nátrium- vagy káliumsójából állítjuk elő vizes oldatban egy szulfon-  
gyanta kvaterner ammóniumbázissal alkotott sójával

történő reagáltatás útján. A tetraalkil-ammónium-hialuronátokat az eluátumból liofilizálással állítjuk elő.

A rövid szénláncú, előnyösen 1–6 szénatomos alkilcsoportokat tartalmazó tetraalkil-ammónium-hialuronátok új vegyületek. Ezek a sók meglepő módon a fent említett aprotikus oldószerekben oldhatóknak bizonyultak és a fenti új eljárás szerint a hialuronsav észterezése különösen könnyen végezhető el igen jó hozammal. Következésképpen csak ezzel az eljárással lehetséges a hialuronsav észterezendő karboxilcsoportjainak számát pontosan beállítani.

A fenti eljárás egyik kivitelezési módja szerint a hialuronsav kálium- vagy nátriumsóját megfelelő oldószerben, például dimetil-szulfoxidban szuszpendáljuk és katalitikus mennyiségű ammóniumsó, például tetrabutil-ammónium-jodid jelenlétében alkalmas észterezőszerrel reagáltatjuk. A találmány szerinti új észterek előállítására bármilyen eredetű hialuronsavat, így például a fenti természetes kiindulási anyagokból, így kakastaréjből extrahált savakat használhatunk. Ezeknek a savaknak az előállítását az irodalomban ismertetik, előnyösen tisztított hialuronsavakat használunk. A találmány szerint előnyösen olyan hialuronsavakat alkalmazunk, amelyek a megfelelő szerves anyagok extrakciójával közvetlenül kapott alapvető savakat tartalmazó molekulafrakciókat tartalmaznak és amelyek molekulatömege tág határok közt változhat, így például az alapsav molekulatömegének 90–80%-a és 0,2%-a között, előnyösen 5–0,2%-a között. Ilyen frakciók különböző, az irodalomban ismertetett eljárások szerint állíthatók elő, így hidrolízissel, oxidációval, enzimatikussal vagy fizikai eljárásokkal, például mechanikai eljárásokkal vagy besugárással és ezért gyakran ugyanazon tisztítási eljárások során alapvető fontosságú extraktumok keletkeznek (vö. például Balázs és munkatársai a „Cosmetics and Toiletries” folyóiratban közzétett, korábban említett cikkével). A kapott molekulafrakciók elkülönítése és tisztítása ismert módszerekkel, például molekulaszűréssel történhet.

Az egyik, találmányunk szerint alkalmazható tisztított hialuronsav-frakció például a nem gyulladáskeltő „NIF-NaHA-nátrium-hialuronát”-nak nevezett frakció, amelyet Balázs a „Healon” kiadványban ismertetett (A Guide to its Use in Ophthalmic Surgery, D. Miller and R. Stegmann, eds. John Wiley and Sons, N. Y. 81983, 5. oldal). A találmány szerinti észterek előállításának különösen fontos kiindulási anyaga az a például kakastaréjből előállított hialuronsavból származó két frakció, amely „Hyalastine”, illetve „Hyalectin” néven ismert. A Hyalastine-frakció átlagos molekulatömege mintegy 50 000–100 000, míg a Hyalectin átlagos molekulatömege 500 000–730 000. E két frakció kombinációját is izolálták és átlagos molekulatömegét 250 000–350 000 között állapították meg. Ez a kombinált frakció a megfelelő kiindulási anyagban jelen lévő teljes hialuronsav mennyiségére számítva 80%-os hozammal, míg a Hyalectin-frakció 30%-os, a Hyalastine pedig 50%-os hozammal állítható elő a kiindulási hialuronsavra számítva. Ezeknek a frakcióknak az előállítását a 39–41. példákban ismertetjük.



A találmány szerinti új hídkötéses hialuronsav-származékokban a nem észterezett karboxilcsoportok szabadon maradhatnak vagy ezeket, illetve ezek egy részét sóvá alakíthatjuk, így módon különböző típusú hídkötéses termékeket állíthatunk elő. Ez azt jelenti, hogy előállíthatók olyan termékek, amelyekben a visszamaradt karboxilcsoportok szabad formában vannak vagy ezeket sóvá alakítjuk, vagy a visszamaradt karboxilcsoportokat teljesen vagy részlegesen észterezzük és ez utóbbiakban a megmaradt csoportok szabad formában lehetnek vagy sóvá alakíthatjuk ezeket. Ennek megfelelően a termékek széles skáláját állíthatjuk elő elsősorban savasságuk, viszkoelasztikus tulajdonságuk és géllképző tulajdonságaikra való tekintettel. A szabadon hagyott karboxilcsoportok száma fontos lehet a meghatározott pH-jú gyógyszerek előállításánál.

Az új származékok sóinak előállítása önmagában ismert módon történhet, például úgy, hogy a hialuronsav-származékot számított mennyiségű bázissal, így alkálidioxidokkal vagy alkálifémek bázikus sóival, így karbonátjaival vagy hidrogén-karbonátjaival reagáltatjuk. Eljárhatunk például úgy is, hogy először a hialuronsav-származék és a bázis vizes oldatát készítjük el oly módon, hogy ezeket sóik vizes oldataiból megfelelő ioncserélővel felszabadítjuk, a két oldatot alacsony hőmérsékleten, például 0 °C és 20 °C között összeöntjük; ha az így kapott só vízben oldódik, akkor liofilizáljuk, míg a kevésbé oldódó sót centrifugálással, szűréssel vagy dekantálással különítjük el és ezután esetleg szárítjuk. Szerves bázisok esetében, amelyeknek hordozói az új hídkötéses vegyületek, az ilyen bázisoknak az új származékokkal alkotott sókként kapott gyógyszerek lehetnek semlegesek, savasak vagy bázikusak az alkalmazott sztöchiometriai aránytól függően, illetve, hogy a bázisból hiány vagy felesleg van-e.

A találmány szerinti vivőanyagokkal olyan gyógyszerek is előállíthatók, amelyek készítésénél előzőleg izolált és esetleg tisztított, vízmentes, például amorf por formájú sókból indulunk ki, ezek a kezelendő szövetet érintkezve zselatinos természetű viszkózus és elasztikus tulajdonságú koncentrált, vizes oldatot képeznek. Ezeket a tulajdonságokat nagyobb hígításnál is fenntartják és így a fenti vízmentes sók helyett vízzel vagy sóoldattal készített többé-kevésbé koncentrált oldatokat is használhatunk, esetleg más segédanyagok vagy adalékanyagok, például a pH és az ozmózisnyomás szabályozására szolgáló ásványi sók hozzáadásával. Természetesen a sókból géleket, inzerteket, krémeket vagy kenőcsöket is készíthetünk a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagok vagy adalékanyagok hozzáadásával.

A találmány szerinti új termékek közül különösen fontosak a fent ismertetett észterek és sóik és azok, amelyeket az alábbi, szemléltető példákban írunk le.

A találmány oltalmi körébe tartoznak az új észterek és sóik előállítására szolgáló olyan módosított eljárások is, amelyeket bármelyik lépcsőnél megszakítunk vagy amelyekben az előállítást egy intermedierből kiindulva folytatjuk le vagy amelyekben a kiindulási anyagok in situ képződnek.

A találmányt az alábbi példákkal szemléltetjük, anélkül azonban, hogy találmányunkat ezekre a példákra korlátoznánk. A példákban leírt termékek a találmány szerinti olyan hídkötéses észtereket tartalmaz-  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

#### 1. példa

Etanollal részlegesen észterezett és 1,3-propándiollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítása

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammonium-sót (10 milliekvivalens) szigorúan páramentes körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,078 g etiljodidot (0,5 mmól) adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,074 g 1,3-dijód-propánt (0,25 mmól, 0,5 milliekvivalensnek megfelelő) adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradt tetrabutil-ammonium-karboxilcsoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml acetont és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és végül vákuumban szárítjuk.

4,01 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével [Anal. Biochem. 33, 1028, (1961)] végeztük, a meghatározás 0,56 tömeg% etanolt mutatott (az elméletileg számított érték: 0,574).

A valamennyi észtercsoportra kiterjedő mennyiségi meghatározást 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakcióval végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sóavoldattal történő titrálás útján határoztuk meg, indikátorként fenoltaleint használtunk. Így módon lehetővé vált a teljes észtercsoport-tartalom meghatározása, ami 0,24 milliekvivalens/g értéknek felel meg; az elméletileg számított érték 0,25.

#### 2. példa

Etanollal részlegesen észterezett és 1,3-propándiollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítása

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammonium-sót (10 milliekvivalens) szigorúan páramentes körülmények között,



nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,078 g etiljodidot (0,5 mmól) adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,148 g 1,3-dijód-propánt (0,5 mmól, 1 milliekvivalensnek megfelelő) adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradt tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és végül vákuumban szárítjuk.

3,99 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével [Anal. Biochem. 33, 1028, (1961)] végeztük, a meghatározás 0,56 tömeg% etanol mutatót (az elméletileg számított érték: 0,574).

A valamennyi észtercsoportra kiterjedő mennyiségi meghatározást 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakcióval végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavoldattal történő titrálás útján határoztuk meg, indikátorként fenoltaleint használtunk. Ily módon lehetővé vált a teljes észtercsoport-tartalom meghatározása, ami 0,36 milliekvivalens/g értéknek felel meg; az elméletileg számított érték 0,374.

### 3. példa

Etanollal részlegesen észterezett és

1,3-propándiollal alkotott részleges híd kötések tartalmazó hialuronsav (HY) előállítására

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) szigorúan páramentes körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,078 g etiljodidot (0,5 mmól) adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,296 g 1,3-dijód-propánt (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradt tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és végül vákuumban szárítjuk.

3,98 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével [Anal. Biochem. 33, 1028, (1961)] végeztük, a meghatározás 0,56 tömeg% etanol mutatót (az elméletileg számított érték: 0,574).

A valamennyi észtercsoportra kiterjedő mennyiségi meghatározást 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakcióval végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavoldattal történő titrálás útján határoztuk meg, indikátorként fenoltaleint használtunk. Ily módon lehetővé vált a teljes észtercsoport-tartalom meghatározása, ami 0,61 milliekvivalens/g értéknek felel meg; az elméletileg számított érték 0,623.

### 4. példa

Etanollal részlegesen észterezett és

1,3-propándiollal alkotott részleges híd kötések tartalmazó hialuronsav (HY) előállítására

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) szigorúan páramentes körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,156 g etiljodidot (1 mmól) adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,296 g 1,3-dijód-propánt (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradt tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és végül vákuumban szárítjuk.

4,00 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével [Anal. Biochem. 33, 1028, (1961)] végeztük, a meghatározás 1,08 tömeg% etanol mutatót (az elméletileg számított érték: 1,15).

A valamennyi észtercsoportra kiterjedő mennyiségi meghatározást 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakcióval végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavoldattal történő titrálás útján határoztuk meg, indikátorként fenoltaleint használtunk. Ily módon lehetővé vált a teljes észtercsoport-tartalom meghatározása, ami 0,735 milliekvivalens/g értéknek felel meg; az elméletileg számított érték 0,747.

### 5. példa

Etanollal részlegesen észterezett és

1,3-propándiollal alkotott részleges híd kötések tartalmazó hialuronsav (HY) előállítására

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) szigorúan páramentes körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,312 g etiljodidot (2 mmól) adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on

15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,296 g 1,3-dijód-propánt (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradt tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriúmsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml acetont és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és végül vákuumban szárítjuk.

4,01 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével [Anal. Biochem. 33, 1028, (1961)] végeztük, a meghatározás 2,18 tömeg% etanol mutatót (az elméletileg számított érték: 2,29).

A valamennyi észtercsoportra kiterjedő mennyiségi meghatározást 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakcióval végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavoldattal történő titrálás útján határoztuk meg, indikátorként fenoltaleint használtunk. Ily módon lehetővé vált a teljes észtercsoport-tartalom meghatározása, ami 0,98 milliekvivalens/g értéknek felel meg; az elméletileg számított érték 0,995.

#### 6. példa

Etanollal részlegesen észterezett és

1,3-propándiollal alkotott részleges hidkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) szigorúan páramentes körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,624 g etiljodidot (4 mmól) adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,296 g 1,3-dijód-propánt (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradt tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriúmsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml acetont és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és végül vákuumban szárítjuk.

4,00 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével [Anal. Biochem. 33, 1028, (1961)] végeztük, a meghatározás 4,5 tömeg% etanol mutatót (az elméletileg számított érték: 4,57).

A valamennyi észtercsoportra kiterjedő mennyiségi meghatározást 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben

alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakcióval végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavoldattal történő titrálás útján határoztuk meg, indikátorként fenoltaleint használtunk. Ily módon lehetővé vált a teljes észtercsoport-tartalom meghatározása, ami 1,43 milliekvivalens/g értéknek felel meg; az elméletileg számított érték 1,49.

#### 7. példa

Etanollal részlegesen észterezett és

1,3-propándiollal alkotott részleges hidkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) szigorúan páramentes körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,934 g etiljodidot (6 mmól) adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,296 g 1,3-dijód-propánt (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradt tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriúmsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml acetont és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és végül vákuumban szárítjuk.

4,03 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével [Anal. Biochem. 33, 1028, (1961)] végeztük, a meghatározás 6,74 tömeg% etanol mutatót (az elméletileg számított érték: 6,83).

A valamennyi észtercsoportra kiterjedő mennyiségi meghatározást 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakcióval végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavoldattal történő titrálás útján határoztuk meg, indikátorként fenoltaleint használtunk. Ily módon lehetővé vált a teljes észtercsoport-tartalom meghatározása, ami 1,96 milliekvivalens/g értéknek felel meg; az elméletileg számított érték 1,98.

#### 8. példa

Etanollal részlegesen észterezett és

1,3-propándiollal alkotott részleges hidkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) szigorúan páramentes körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 1,170 g etiljodidot (7,5 mmól) adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,296 g 1,3-dijód-propánt (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradt tetrabutyl-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és végül vákuumban szárítjuk.

4,02 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével [Anal. Biochem. 33, 1028, (1961)] végeztük, a meghatározás 8,46 tömeg% etanolt mutatott (az elméletileg számított érték: 8,52).

A valamennyi észtercsoportra kiterjedő mennyiségi meghatározást 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakcióval végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavoldattal történő titrálás útján határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. Ily módon lehetővé vált a teljes észtercsoport-tartalom meghatározása, ami 2,28 milliekvivalens/g értéknek felel meg; az elméletileg számított érték 2,34.

#### 9. példa

Etanollal részlegesen észterezett és

1,3-propándiollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutyl-ammónium-sót (10 milliekvivalens) szigorúan páramentes körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,624 g etil-jodidot (4 mmól) adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,592 g 1,3-dijód-propánt (2 mmól, 4 milliekvivalensnek megfelelő) adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradt tetrabutyl-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és végül vákuumban szárítjuk.

3,99 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével [Anal. Biochem. 33, 1028, (1961)] végeztük, a meghatározás 4,42 tömeg% etanolt mutatott (az elméletileg számított érték: 4,57).

A valamennyi észtercsoportra kiterjedő mennyiségi meghatározást 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakcióval végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavoldattal történő titrálás útján határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. Ily módon lehetővé vált a teljes észtercsoport-tartalom meghatározása, ami 1,96 milliekvivalens/g értéknek felel meg; az elméletileg számított érték 1,99.

5

#### 10. példa

Etanollal részlegesen észterezett és 1,4-butándiollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutyl-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,312 g (2 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,310 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,3-dijód-butánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutyl-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és végül vákuumban szárítjuk.

4,02 g cím szerinti terméket kapunk.

30 Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 2,3 tömeg% etanolt mutatott (az elméletileg számított érték: 2,28).

35 A teljes észtercsoport meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavoldattal történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 0,97 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 0,99.

#### 11. példa

Etanollal részlegesen észterezett és 1,4-butándiollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutyl-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,624 g (4 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,310 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,3-dijód-propánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

60 A visszamaradó tetrabutyl-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és végül vákuumban szárítjuk.

3,95 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 2,25 tömeg% etanol mutatót (az elméletileg számított érték: 2,28).

A teljes észtercsoport-meghatározást 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavoldattal történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 1,41 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 1,48.

### 12. példa

Etanollal részlegesen észterezett és 1,4-butándiollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,936 g (6 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,310 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,3-dijód-propánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és végül vákuumban szárítjuk.

3,98 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 6,69 tömeg% etanol mutatót (az elméletileg számított érték: 6,81).

A teljes észtercsoport-meghatározást 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavoldattal történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 1,91 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 1,97.

### 13. példa

Etanollal részlegesen észterezett és 1,6-hexándiollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitro-

géngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,312 g (2 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,244 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,6-dibróm-hexánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és végül vákuumban szárítjuk.

4,05 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 2,18 tömeg% etanol mutatót (az elméletileg számított érték: 2,27).

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom 0,96 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 0,985.

### 14. példa

Etanollal részlegesen észterezett és 1,6-hexándiollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,624 g (4 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,244 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,6-dibróm-hexánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és végül vákuumban szárítjuk.

4,02 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 4,46 tömeg% etanol mutatót (az elméletileg számított érték: 4,52).

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátri-

um-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom 1,43 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 1,47.

#### 15. példa

Etanollal részlegesen észterezett és

1,6-hexándiollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,934 g (6 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,244 g (1 mmól, 2 milliekvi-valensnek megfelelő) 1,6-dibróm-hexánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és végül vákuumban szárítjuk.

4,00 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 6,68 tömeg% etanolt mutatott (az elméletileg számított érték: 6,76).

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom 1,91 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 1,96.

#### 16. példa

Etanollal részlegesen észterezett és 1,8-oktándiollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml di-metil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,078 g (0,5 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,068 g (0,25 mmól, 0,5 milliekvivalensnek megfelelő) 1,8-dibróm-oktánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és végül vákuumban szárítjuk.

3,99 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 0,54 tömeg% etanolt mutatott (az elméletileg számított érték: 0,571). A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 0,23 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 0,25.

#### 17. példa

Etanollal részlegesen észterezett és 1,8-oktándiollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,078 g (0,5 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,136 g (0,5 mmól, 1 milliekvivalensnek megfelelő) 1,8-dibróm-oktánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és végül vákuumban szárítjuk.

3,97 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 0,55 tömeg% etanolt mutatott (az elméletileg számított érték: 0,569).

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 0,35 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 0,37.

*18. példa*

Etanollal részlegesen észterezett és 1,8-oktáندیollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogénzáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml di-metil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,078 g (0,5 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,272 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,8-dibróm-oktánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriúmsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml acetont és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

4,05 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 0,55 tömeg% etanolt mutatott (az elméletileg számított érték: 0,564).

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 0,60 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 0,61.

*19. példa*

Etanollal részlegesen észterezett és 1,8-oktáندیollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogénzáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml di-metil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,156 g (1 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,272 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,8-dibróm-oktánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriúmsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml acetont és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

4,01 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 1,09 tömeg% etanolt mutatott (az elméletileg számított érték: 1,13).

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 0,70 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 0,73.

*20. példa*

Etanollal részlegesen észterezett és 1,8-oktáندیollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogénzáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml di-metil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,312 g (2 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,272 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,8-dibróm-oktánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriúmsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml acetont és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

4,05 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 2,05 tömeg% etanolt mutatott (az elméletileg számított érték: 2,25).

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 0,96 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 0,98.

*21. példa*

Etanollal részlegesen észterezett és 1,8-oktáندیollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogénzáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml di-metil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,624 g (4 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra



hosszat keverjük. Ezután 0,272 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,8-dibróm-oktánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriúmsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml acetont és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

3,99 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 4,39 tömeg% etanolt mutatott (az elméletileg számított érték: 4,49).

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 1,43 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 1,46.

#### 22. példa

Etanollal részlegesen észterezett és 1,8-oktáندیollal alkotott részleges híd kötések tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,934 g (6 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,272 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,8-dibróm-oktánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriúmsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml acetont és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

4,10 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 6,66 tömeg% etanolt mutatott (az elméletileg számított érték: 6,72).

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő tit-

rálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 1,89 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 1,94.

#### 23. példa

Etanollal részlegesen észterezett és 1,8-oktáندیollal alkotott részleges híd kötések tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 1,170 g (7,5 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,272 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,8-dibróm-oktánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriúmsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml acetont és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

4,03 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 8,27 tömeg% etanolt mutatott (az elméletileg számított érték: 8,38).

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 2,05 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 2,3.

#### 24. példa

Etanollal részlegesen észterezett és 1,8-oktáندیollal alkotott részleges híd kötések tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,624 g (4 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,544 g (2 mmól, 4 milliekvivalensnek megfelelő) 1,8-dibróm-oktánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriúmsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

4,15 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 4,36 tömeg% etanol mutatót (az elméletileg számított érték: 4,42).

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid- oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 1,90 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 1,92.

### 25. példa

Etanollal részlegesen észterezett és

1,10-dekándiollal alkotott részleges híd kötések tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfidban oldunk. Ezt követően 0,312 g (2 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,300 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,10-dibróm-dekánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána 100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

4,12 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 2,12 tömeg% etanol mutatót (az elméletileg számított érték: 0,97).

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid- oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 0,94 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 0,97.

### 26. példa

Etanollal részlegesen észterezett és

1,10-dekándiollal alkotott részleges híd kötések tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitro-

généngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfidban oldunk. Ezt követően 0,624 g (4 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,300 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,10-dibróm-dekánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána 100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

4,10 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 4,36 tömeg% etanol mutatót (az elméletileg számított érték: 4,46).

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid- oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 1,43 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 1,45.

### 27. példa

Etanollal részlegesen észterezett és

1,10-dekándiollal alkotott részleges híd kötések tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfidban oldunk. Ezt követően 0,934 g (6 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,300 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,10-dibróm-dekánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána 100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

4,12 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 6,5 tömeg% etanol mutatót (az elméletileg számított érték: 6,67).

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid- oldattal történő elszappanosítási reakció út-

ján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 1,87 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 1,93.

#### 28. példa

Etanollal részlegesen észterezett és  $\alpha, \alpha'$ -paraxiloldiollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,624 g (4 mmól) etil-jodidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,264 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő)  $\alpha, \alpha'$ -dibróm-p-xilolt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

4,04 g cím szerinti terméket kapunk.

Az etoxilcsoportok mennyiségi meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével végeztük, a meghatározás 4,4 tömeg% etanolt mutatott (az elméletileg számított érték: 4,5).

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 1,36 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 1,47.

#### 29. példa

Benzil-alkohollal részlegesen észterezett és 1,8-oktáندیollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,342 g (2 mmól) benzil-bromidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,272 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,8-dibróm-oktánt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált

vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

4,15 g cím szerinti terméket kapunk.

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 0,93 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 0,95.

#### 30. példa

Benzil-alkohollal részlegesen észterezett és  $\alpha, \alpha'$ -paraxiloldiollal alkotott részleges hídkötéseket tartalmazó hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,342 g (2 mmól) benzil-bromidot adunk hozzá és az oldatot 30 °C-on 15 óra hosszat keverjük. Ezután 0,274 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő)  $\alpha, \alpha'$ -dibróm-p-xilolt adunk hozzá és homogenizálás után a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

4,11 g cím szerinti terméket kapunk.

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 0,92 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 0,95.

#### 31. példa

1,3-propándiollal alkotott részleges hídkötésű hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,296 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,3-dijód-propánt adunk hozzá, majd homogenizálás után az oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriúmsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml acetont és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100–100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

3,98 g cím szerinti terméket kapunk.

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 0,47 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 0,499.

### 32. példa

1,3-propándiollal alkotott részleges hidkötésű hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,740 g (2,5 mmól, 5 milliekvivalensnek megfelelő) 1,3-dijód-propánt adunk hozzá, majd homogenizálás után az oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriúmsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml acetont és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100–100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

3,89 g cím szerinti terméket kapunk.

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 1,21 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 1,25.

### 33. példa

1,3-propándiollal alkotott részleges hidkötésű hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,184 g (4 mmól, 8 milliekvivalensnek megfelelő) 1,3-dijód-propánt adunk hozzá, majd homogenizálás után az oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriúmsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

3,87 g cím szerinti terméket kapunk.

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 1,97 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 2,00.

### 34. példa

1,4-butándiollal alkotott részleges hidkötésű hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,310 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,4-dijód-butánt adunk hozzá, majd homogenizálás után az oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriúmsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízzel készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml acetont és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100–100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

4,00 g cím szerinti terméket kapunk.

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 0,492 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 0,497.

### 35. példa

1,6-hexándiollal alkotott részleges hidkötésű hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogéngázáramban, fény kizárásával, 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,370 g tetrabutil-ammónium-jodidot (1 mmól) adunk hozzá és az oldatot 1 óra hosszat 20 °C-on keverjük. Ezt követően 0,244 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,6-dibróm-hexánt adunk hozzá és homogenizálás után az oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriúmsóvá történő átalakítása céljából a ka-

pott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízben készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100–100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

4,01 g cím szerinti terméket kapunk.

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 0,486 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 0,494.

### 36. példa

1,8-oktáندیollal alkotott részleges hídkötésű hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogénzáramban, fény kizárásával, 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,370 g tetrabutil-ammónium-jodidot (1 mmól) adunk hozzá és az oldatot 1 óra hosszat 20 °C-on keverjük. Ezt követően 0,272 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,8-dibrom-oktánt adunk hozzá és homogenizálás után az oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízben készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100–100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

4,02 g cím szerinti terméket kapunk.

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 0,478 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 0,490.

### 37. példa

1,10-dekándiollal alkotott részleges hídkötésű hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót (10 milliekvivalens) teljesen száraz körülmények között, nitrogénzáramban, fény kizárásával, 25 °C-on 248 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. Ezt követően 0,370 g tetrabutil-ammónium-jodidot (1 mmól) adunk hozzá és az oldatot 1

óra hosszat 20 °C-on keverjük. Ezt követően 0,300 g (1 mmól, 2 milliekvivalensnek megfelelő) 1,10-dibrom-dekánt adunk hozzá és homogenizálás után az oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

5 A visszamaradó tetrabutil-ammónium-karboxil-csoportok nátriumsóvá történő átalakítása céljából a kapott oldathoz 2,5 g nátrium-klorid 100 ml desztillált vízben készített oldatát adjuk, miközben a reakcióelegyet kívülről jeges-vizes fürdővel hűtjük.

10 Ezt követően 500 ml acetont adunk az oldathoz, a csapadékot leszűrjük, majd háromszor 100–100 ml aceton és víz 5:1 arányú elegyével, utána háromszor 100–100 ml tiszta acetonnal mossuk és vákuumban szárítjuk.

15 3,99 g cím szerinti terméket kapunk.

A teljes észtercsoport-tartalom meghatározását 50 °C-on, 30 percig tartó, feleslegben alkalmazott 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal történő elszappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval történő titrálással határoztuk meg, indikátorként fenolftaleint használtunk. A teljes észtercsoport-tartalom meghatározás 0,476 milliekvivalens/g értéket mutatott; az elméletileg számított érték 0,487.

25

### 38. példa

A hialuronsav (HY) vegyes és részleges, oktáندیollal (hídkötéssel) és kortizonnal alkotott észterének előállítás – 40% oktáندیollal észterezett karboxilcsoport, 20% kortizonnal (C<sub>21</sub>) észterezett karboxilcsoport és 40% sóvá alakított karboxilcsoport (Na)

30 6,2 g, 125 000 molekulatömegű, monomer egységre számítva 10 milliekvivalensnek megfelelő hialuronsav-tetrabutil-ammónium-sót 25 °C-on 310 ml dimetil-szulfoxidban oldunk, majd 1,09 g (4 milliekvivalens) 1,8-dibrom-oktánt adunk hozzá és az oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk. Ezt követően 0,85 g (2 milliekvivalens) 21-bróm-4-pregnén-17 $\alpha$ -ol-3,11,20-triont adunk hozzá és a kapott oldatot 24 óra hosszat 30 °C-on tartjuk.

35

Ezután 5 g nátrium-klorid 100 ml vízzel készített oldatát adjuk hozzá és a kapott elegyet lassan, állandó keverés közben 2000 ml acetonba öntjük. A kivált csapadékot szűrjük és háromszor 100–100 ml 5:1 arányú aceton és víz elegyével és háromszor 100–100 ml acetonnal mossuk, végül 8 óra hosszat 30 °C-on vákuumban szárítjuk.

40

4,5 g cím szerinti terméket kapunk.

50 A kortizon mennyiségi meghatározását nátrium-karbonát vizes-alkoholos oldatával történő enyhe alkalis hidrolízis után kloroformos extrakcióval végeztük (British Pharmacopea, 1980, 224. oldal), eredményként 11,2 t% kortizont kaptunk.

55

### 39. példa

Hialuronsav-hexadecil-trimetil-ammónium-só előállítás

60 3,65 g (10 milliekvivalens) hexadecil-trimetil-ammónium-bromidot 50 ml desztillált vízben oldunk, és

ezt az oldatot 5 °C hőmérsékleten 15 ml kvaterner ammóniumgyantán (Dowex 1•8 OH<sup>-</sup> formában) tartalmazó oszlopon eluáljuk. A bromidmentes eluátumot 5 °C hőmérsékleten tartott lombikban gyűjtjük össze.

4,01 g (10 milliekvivalens) nátrium-hialuronátot 350 ml desztillált vízben oldunk, és ezt az oldatot 5 °C hőmérsékleten 15 ml szulfonált gyantát tartalmazó oszlopon (Dowex 50•8 H<sup>+</sup> formában) eluáljuk. A nátriummentes eluátumot a hexadecil-trimetil-ammónium-hidroxid állandó keverésben tartott oldatában gyűjtjük. Eközben csapadék képződik, amelyet szűréssel elkülönítünk, és vákuumban megszáritjuk. A cím szerinti kvaterner só 6,5 g hozammal kapjuk.

#### 40. példa

Hialuronsav-benzil-dimetil-dodecil-ammónium-só előállítás

3,85 g (10 milliekvivalens) benzil-dimetil-dodecil-ammónium-bromidot 50 ml desztillált vízben oldunk, és ezt az oldatot 5 °C hőmérsékleten 15 ml kvaterner ammóniumgyantát (Dowex 1•8 OH<sup>-</sup> formában) tartalmazó oszlopon eluáljuk. A bromidmentes eluátumot 5 °C hőmérsékleten tartott lombikban gyűjtjük össze.

4,01 g (10 milliekvivalens) nátrium-hialuronátot 350 ml desztillált vízben oldunk, és ezt az oldatot 5 °C hőmérsékleten 15 ml szulfonált gyantát tartalmazó oszlopon (Dowex 50•8 H<sup>+</sup> formában) eluáljuk.

A nátriummentes eluátumot a benzil-dimetil-dodecil-ammónium-hidroxid állandó keverésben tartott oldatában gyűjtjük. Eközben csapadék képződik, amelyet szűréssel elkülönítünk, és vákuumban megszáritjuk. A cím szerinti kvaterner só 6,8 g hozammal kapjuk.

#### 41. példa

Hialuronsav-benzil-dimetil-dodecil-ammónium-só előállítás

4,01 g (10 milliekvivalens) nátrium-hialuronátot 350 ml desztillált vízben oldva 4 °C-ra hűtünk, majd állandó keverés közben 4,23 g (11 milliekvivalens) benzil-dimetil-dodecil-ammónium-bromid oldatát csepegtetjük hozzá lassú ütemben. A képződött csapadékot szűréssel elkülönítjük, háromszor mossuk 100 ml vízzel, és vákuumban szárítjuk. A cím szerinti kvaterner só 6,7 g hozammal kapjuk.

#### 42. példa

Hialuronsav-benzetónium-só előállítás

4,48 g (10 milliekvivalens) (diizobutil-fenoxi-etoxi-etil)-dimetil-benzil-ammónium-kloridot 50 ml desztillált vízben oldunk, és ezt az oldatot 5 °C hőmérsékleten 15 ml kvaterner ammóniumgyantát (Dowex 1•8 OH<sup>-</sup> formában) tartalmazó oszlopon eluáljuk. A kloridmentes eluátumot 5 °C hőmérsékleten tartott lombikban gyűjtjük össze.

4,01 g (10 milliekvivalens) nátrium-hialuronátot 350 ml desztillált vízben oldunk, és ezt az oldatot 5 °C hőmérsékleten 15 ml szulfonált gyantát (Dowex 50•8 H<sup>+</sup> formában) tartalmazó oszlopon eluáljuk.

A nátriummentes eluátumot a (diizobutil-fenoxi-etoxi-etil)-dimetil-benzil-ammónium-hidroxid állandó ke-

verésben tartott oldatában gyűjtjük. Eközben csapadék képződik, amelyet szűréssel elkülönítjük, és vákuumban megszáritjuk. A cím szerinti kvaterner só 7,6 g hozammal kapjuk.

#### 43. példa

Hialuronsav-benzetónium-só előállítás

4,01 g (10 milliekvivalens) nátrium-hialuronátot 350 ml desztillált vízben oldva 4 °C-ra hűtünk, majd állandó keverés közben 4,93 g (11 milliekvivalens) (diizobutil-fenoxi-etoxi-etil)-dimetil-benzil-ammónium-klorid oldatát csepegtetjük hozzá lassú ütemben. A képződött csapadékot szűréssel elkülönítjük, háromszor mossuk 100 ml vízzel, és vákuumban szárítjuk. A cím szerinti kvaterner só 7,8 g hozammal kapjuk.

#### 44. példa

Hialuronsav-hexadecil-piridinium-só előállítás

3,6 g (10 milliekvivalens) hexadecil-piridinium-klorid-monohidrátot 50 ml desztillált vízben oldunk, és ezt az oldatot 5 °C hőmérsékleten 15 ml kvaterner ammóniumgyantát (Dowex 1•8 OH<sup>-</sup> formában) tartalmazó oszlopon eluáljuk. A kloridmentes eluátumot 5 °C hőmérsékleten tartott lombikba gyűjtjük össze.

4,01 g (10 milliekvivalens) nátrium-hialuronátot 350 ml desztillált vízben oldunk, és ezt az oldatot 5 °C hőmérsékleten 15 ml szulfonált gyantát (Dowex 50•8 H<sup>+</sup> formában) tartalmazó oszlopon eluáljuk.

A nátriummentes eluátumot a hexadecil-piridinium-hidroxid állandó keverésben tartott oldatába gyűjtjük. Eközben csapadék képződik, amelyet szűréssel elkülönítünk, és vákuumban szárítjuk. A cím szerinti kvaterner só 6,7 g hozammal kapjuk.

#### 45. példa

Hialuronsav-hexadecil-piridinium-só előállítás

4,01 g (10 milliekvivalens) nátrium-hialuronátot 350 ml desztillált vízben oldva 4 °C-ra hűtünk, majd állandó keverés közben 3,94 g (11 milliekvivalens) hexadecil-piridinium-klorid-monohidrát oldatát csepegtetjük hozzá lassú ütemben. A képződött csapadékot szűréssel elkülönítjük, háromszor mossuk 100 ml vízzel, és vákuumban szárítjuk. A cím szerinti kvaterner só 6,7 g hozammal kapjuk.

#### 46. példa

Hialuronsav-metil-trioktil-ammónium-só előállítás

4,05 g (10 milliekvivalens) metil-trioktil-ammónium-kloridot 50 ml etanolban oldunk, és ezt az oldatot 5 °C hőmérsékleten 15 ml kvaterner ammóniumgyantát (Dowex 1•8 OH<sup>-</sup> formában) tartalmazó oszlopon eluáljuk. A kloridmentes eluátumot 5 °C hőmérsékleten tartott lombikban gyűjtjük össze.

4,01 g (10 milliekvivalens) nátrium-hialuronátot 350 ml desztillált vízben oldunk, és ezt az oldatot 5 °C hőmérsékleten 15 ml szulfonált gyantát (Dowex 50•8 H<sup>+</sup> formában) tartalmazó oszlopon eluáljuk.

A nátriummentes eluátumot a metil-trioktil-ammónium-hidroxid állandó keverésben tartott oldatába gyűjt-



jük. Eközben csapadék képződik, amelyet szűrővel elkülönítünk, és vákuumban szárítjuk. A cím szerinti kvaterner só 7,3 g hozammal kapjuk.

#### 47. példa

Hialuronsav-metil-trioktil-ammónium-só előállítás  
4,01 g (10 milliekvivalens) nátrium-hialuronátot 350 ml desztillált vízben oldva 4 °C-ra hűtünk, majd állandó keverés közben lassú ütemben 4,45 g (11 milliekvivalens) metil-trioktil-ammónium-klorid 20 ml etanollal készült oldatát csepegtetjük hozzá. A képződött csapadékot szűrővel elkülönítjük, háromszor mossuk 100 ml vízzel, és vákuumban szárítjuk. A cím szerinti kvaterner só 7,3 g hozammal kapjuk.

#### 48. példa

Hialuronsav-hexadecil-trimetil-ammónium-só előállítás  
4,01 g (10 milliekvivalens) nátrium-hialuronátot 350 ml desztillált vízben oldva 4 °C-ra hűtünk, majd állandó keverés közben lassú ütemben 4,01 g (11 milliekvivalens) hexadecil-trimetil-ammónium-bromid oldatát csepegtetjük hozzá. A képződött csapadékot szűrővel elkülönítjük, háromszor mossuk 100 ml vízzel, és vákuumban szárítjuk. A cím szerinti kvaterner só 6,5 g hozammal kapjuk.

#### 49. példa

Etanollal részlegesen észterezett és (±)-1-fenil-1,2- etándiollal részlegesen térhálósított hialuronsav (HY) előállítása

6,21 g (10 milliekvivalens) HY-tetrabutil-ammónium-sót 248 ml dimetil-szulfoxidban 25 °C hőmérsékleten abszolút száraz körülmények között nitrogénatmoszférában fénytől védve oldunk, 0,078 g (0,5 mmól) etil-jodidot adunk hozzá, és az oldatot 30 °C-on 15 órán át keverjük. Ekkor 0,066 g (±)-1,2-dibróm-1-fenil-etánt (0,25 mmól, megfelel 0,5 milliekvivalensnek) adunk hozzá, és homogenizálás után a kapott oldatot 24 órán át 30 °C-on tartjuk.

A tetrabutil-ammónium-só maradékának nátriumsóvá alakítása céljából a fenti oldathoz 100 ml desztillált vízben oldott 2,5 g nátrium-kloridot adunk, miközben jeges vízzel hűtjük.

Ezt követően 500 ml acetont adunk hozzá, a kivált csapadékot szűrővel elkülönítjük, háromszor mossuk 100 ml 5:1 arányú aceton/víz eleggyel, majd háromszor mossuk 100 ml tiszta acetonnal, és utána vákuumban megszáritjuk. Így 3,8 g cím szerinti vegyületet kapunk.

E vegyületben az etoxicsoport meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével [Anal. Biochem. 33, 1028 (1961)] végezve 0,56 tömeg% etanolt kaptunk eredményként (az elméleti mennyiség 0,74 tömeg%). A teljes észtercsoport-tartalom elemzését feleslegben vett 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal 50 °C-on 30 percig végzett szappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét 0,1 n sósavval fenolftaleinindikátor jelenlétében titrálunk. A teljes észtercsoport-tartalmat 0,24 milliekvivalens/g értéknek találtuk (elméletileg 0,25 milliekvivalens/g).

#### 50. példa

Etanollal részlegesen észterezett és (±)-1-fenil-1,2- etándiollal részlegesen térhálósított hialuronsav (HY) előállítása

5 6,21 g (10 milliekvivalens) HY-tetrabutil-ammónium-sót 248 ml dimetil-szulfoxidban 25 °C hőmérsékleten abszolút száraz körülmények között nitrogénatmoszférában fénytől védve oldunk, 0,312 g (2 mmól) etil-jodidot adunk hozzá, és az oldatot 15 órán át 30 °C-on keverjük. Ekkor 0,264 g (±)-1,2-dibróm-1-fenil-etánt (1 mmól, megfelel 2 milliekvivalensnek) adunk hozzá, és homogenizálás után az oldatot 24 órán át 30 °C-on tartjuk.

A tetrabutil-ammónium-só maradékának nátriumsóvá alakítása céljából a fenti oldathoz 100 ml desztillált vízben oldott 2,5 g nátrium-kloridot adunk jeges vízzel végzett hűtés közben. Ezután 500 ml acetont adunk hozzá, a csapadékot szűrővel elkülönítjük, háromszor mossuk 100 ml 5:1 aceton/víz eleggyel, utána háromszor mossuk 100 ml tiszta acetonnal, majd vákuumban megszáritjuk. Így 4,1 g cím szerinti vegyületet kapunk.

E termékben az etoxicsoport meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével [Anal. Biochem. 33, 1028 (1961)] végezve eredményként 2,3 tömeg% etanolt kaptunk (az elméleti mennyiség 2,28 tömeg%). A teljes észtercsoport-tartalom elemzését feleslegben vett 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal 50 °C-on 30 percig tartó szappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét fenolftaleinindikátor jelenlétében 0,1 n sósavval titrálunk. A teljes észtercsoport-tartalmat 0,97 milliekvivalens/g értéknek (elméletileg 0,99) találtuk.

#### 51. példa

Etanollal részlegesen észterezett és (±)-1-fenil-1,2-etándiollal részlegesen térhálósított hialuronsav (HY) előállítása

6,21 g (10 milliekvivalens) HY-tetrabutil-ammónium-sót 248 ml dimetil-szulfoxidban 25 °C hőmérsékleten abszolút száraz körülmények között nitrogénatmoszférában fénytől védve oldunk, 0,624 g etil-jodidot (4 mmól) adunk hozzá, és az oldatot 15 órán át 30 °C-on keverjük. Ekkor 0,264 g (±)-1,2-dibróm-1-fenil-etánt adunk hozzá (1 mmól, megfelel 2 milliekvivalensnek), és homogenizálás után az oldatot 24 órán át 30 °C-on tartjuk.

A tetrabutil-ammónium-só maradékának nátriumsóvá alakítása céljából a fenti oldathoz 100 ml desztillált vízben oldott 2,5 g nátrium-kloridot adunk jeges-vizes hűtés közben. Ezután 500 ml acetont adunk hozzá, a csapadékot szűrővel elkülönítjük, háromszor mossuk acetont és víz 5:1 arányú elegyből vett 100 ml-rel, majd háromszor 100 ml tiszta acetonnal, és utána vákuumban szárítjuk. Így 4,0 g cím szerinti terméket kapunk.

E termékben az etoxicsoport meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével [Anal. Biochem. 33, 1028 (1961)] végeztük. Eredményként 2,25 tömeg% etanolt kaptunk (az elméleti mennyiség 2,28 tömeg%). A teljes észtercsoport-tartalom elemzését feleslegben

vett 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal 50 °C-on 30 percig tartó szappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét fenolftaleinindikátor jelenlétében 0,1 n sósavval titráltuk. A teljes észtercsoport-tartalmat 1,41 milliekvivalens/g értékeknek (elméletileg 1,48) találtuk.

### 52. példa

Etanollal részlegesen észterezett és

(±)-1-fenil-1,2- etándiollal részlegesen térhálósított hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g (10 milliekvivalens) HY-tetrabutil-ammónium-sót 248 ml dimetil-szulfoxidban 25 °C-on abszolút száraz körülmények között nitrogénatmoszférában fénytől védve oldunk, 0,936 g (6 mmól) etil-jodidot adunk hozzá, és az oldatot 15 órán át 30 °C-on keverjük. Ekkor 0,264 g (±)-1,2-dibróm-1-fenil-etánt teszünk hozzá (1 mmól, megfelel 2 milliekvivalensnek), és homogenizálás után az oldatot 24 órán át 30 °C-on tartjuk.

A tetrabutil-ammónium-só maradékának nátriúmsóvá alakítása céljából a fenti oldathoz 100 ml desztillált vízben oldott 2,5 g nátrium-kloridot adunk jeges-vizes hűtés közben. Ezután 500 ml acetont teszünk az oldathoz, a kivált csapadékot szűrővel elkülönítjük, háromszor mossuk 100 ml 5:1 arányú aceton/víz eleggyel, majd háromszor mossuk 100 ml tiszta acetonnal, és utána vákuumban megszáritjuk. Így 4,0 g cím szerinti termékhez jutunk.

E termékben az etoxicsoport meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével [Anal. Biochem. 33, 1028 (1961)] végeztük. Eredményként 6,69 tömeg% etanolt kaptunk (az elméleti mennyiség 6,81 tömeg%). A teljes észtercsoport-tartalom elemzését feleslegben vett 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal 50 °C-on 30 percig tartó szappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét fenolftaleinindikátor jelenlétében 0,1 n sósavval titráltuk. A teljes észtercsoport-tartalmat 1,91 milliekvivalens/g értékeknek (elméletileg 1,97) találtuk.

### 53. példa

Etanollal részlegesen észterezett és

1,3-propándiollal részlegesen térhálósított hialuronsav (HY) előállítás

6,6 g (10 milliekvivalens) HY-hexadecil-trimetil-ammónium-sót 280 ml dimetil-szulfoxidban 25 °C-on abszolút száraz körülmények között nitrogénatmoszférában fénytől védve oldunk, 0,078 g (0,5 mmól) etil-jodidot adunk hozzá, és az oldatot 15 órán át 30 °C-on keverjük. Ekkor 0,148 g (0,5 mmól, megfelel 1 milliekvivalensnek) 1,3-dijód-propánt teszünk az oldathoz, és homogenizálás után 24 órán át 30 °C-on tartjuk.

A hexadecil-trimetil-ammónium-só maradékának nátriúmsóvá alakítása céljából a fenti oldathoz 100 ml desztillált vízben oldott 2,5 g nátrium-kloridot adunk jeges-vizes hűtés közben. Ezt követően az elegyhez 500 ml acetont adunk, a kivált csapadékot szűrővel elkülönítjük, háromszor mossuk 100 ml 5:1 arányú

aceton/víz eleggyel, majd háromszor mossuk 100 ml tiszta acetonnal, s utána vákuumban szárítjuk. Így 3,5 g cím szerinti terméket kapunk.

E termékben az etoxicsoport meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével [Anal. Biochem. 33, 1028 (1961)] végeztük. Eredményként 0,56 tömeg% etanolt kaptunk (az elméleti mennyiség 0,574 tömeg%). A teljes észtercsoport-tartalom elemzését feleslegben vett 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal 50 °C-on 30 percig tartó szappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét fenolftaleinindikátor jelenlétében 0,1 n sósavval titráltuk. A teljes észtercsoport-tartalmat 0,36 milliekvivalens/g értékeknek (elméletileg 0,374) találtuk.

### 54. példa

Etanollal részlegesen észterezett és

1,3-propándiollal részlegesen térhálósított hialuronsav (HY) előállítás

6,8 g (10 milliekvivalens) HY-benzil-dimetil-dodecil-ammónium-sót 300 ml dimetil-szulfoxidban 25 °C-on abszolút száraz körülmények között nitrogénatmoszférában fénytől védve oldunk, 0,078 g (0,5 mmól) etil-jodidot adunk hozzá, és 30 °C-on 15 órán át keverjük. Ekkor 0,296 g 1,3-dijód-propánt adunk hozzá (1 mmól, megfelel 2 milliekvivalensnek), és homogenizálás után az oldatot 24 órán át 30 °C-on tartjuk.

A benzil-dimetil-dodecil-ammónium-só maradékának nátriúmsóvá alakítása céljából az oldathoz 100 ml desztillált vízben oldott 2,5 g nátrium-kloridot adunk jeges-vizes hűtés közben. Ezt követően az elegyhez 500 ml acetont teszünk, a kivált csapadékot szűrővel elkülönítjük, előbb háromszor 100 ml 5:1 arányú aceton/víz eleggyel, majd háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk, és utána vákuumban szárítjuk. Így 3,5 g cím szerinti terméket kapunk.

A termékben az etoxicsoport meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével [Anal. Biochem. 33, 1028 (1961)] végeztük. Eredményként 0,56 tömeg% etanolt kaptunk (az elméleti mennyiség 0,574 tömeg%). A teljes észtercsoport-tartalom elemzését feleslegben vett 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal 50 °C-on 30 percig tartó szappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét fenolftaleinindikátor jelenlétében 0,1 n sósavval titráltuk. A teljes észtercsoport-tartalmat 0,61 milliekvivalens/g értékeknek (elméletileg 0,623) találtuk.

### 55. példa

Etanollal részlegesen észterezett és

1,3-propándiollal részlegesen térhálósított hialuronsav (HY) előállítás

7,9 g (10 milliekvivalens) HY-benzetónium-sót 350 ml dimetil-szulfoxidban 25 °C-on abszolút száraz körülmények között nitrogénatmoszférában fénytől védve oldunk, 0,156 g (1 mmól) etil-jodidot adunk hozzá, és az oldatot 15 órán át 30 °C-on keverjük. Ekkor 0,296 g (1 mmól, megfelel 2 milliekvivalens-

nek) 1,3-dijód-propánt adunk az oldathoz, és homogenizálás után 24 órán át 30 °C-on tartjuk.

A benzetóniumsó maradékának nátriumsóvá alakítása céljából az oldathoz 100 ml desztillált vízben oldott 2,5 g nátrium-kloridot adunk jeges-vizes hűtés közben. Ezt követően az elegyhez 500 ml acetont adunk, a kivált csapadékot szűréssel elkülönítjük, előbb háromszor 100 ml 5:1 arányú aceton/víz eleggyel, majd háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk, s utána vákuumban szárítjuk. Így 3,7 g cím szerinti vegyületet kapunk.

E termékben az etoxicsoport meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével [Anal. Biochem. 33, 1028 (1961)] végeztük. Eredményként 1,08 tömeg% etanolt kaptunk (az elméleti mennyiség 1,15 tömeg%). A teljes észtercsoport-tartalom elemzését feleslegben vett 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal 50 °C-on 30 percig tartó szappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét fenolftaleinindikátor jelenlétében 0,1 n sósavval titráltuk. A teljes észtercsoport-tartalmat 0,735 milliekvivalens/g értéknek (elméletileg 0,747) találtuk.

#### 56. példa

Etanollal részlegesen észterezett és 1,3-propándiollal részlegesen térhálóított hialuronsav (HY) előállítás

6,8 g (10 milliekvivalens) HY-hexadecil-piridinium-sót 350 ml dimetil-szulfoxidban 25 °C-on abszolút száraz körülmények között nitrogénatmoszférában fénytől védve oldunk, 0,312 g (2 mmól) etil-jodidot adunk hozzá, majd az oldatot 15 órán át 30 °C hőmérsékleten keverjük. Ekkor 0,296 g (1 mmól, megfelel 2 milliekvivalensnek) 1,3-dijód-propánt teszünk az oldathoz, és homogenizálás után 24 órán át 30 °C-on tartjuk.

A hexadecil-piridinium-só maradékának nátriumsóvá alakítása céljából az oldathoz 100 ml desztillált vízben oldott 2,5 g nátrium-kloridot adunk jeges-vizes hűtés közben. Ezután 500 ml acetont adunk hozzá, a kivált csapadékot szűréssel elkülönítjük, előbb háromszor 100 ml 5:1 arányú aceton/víz eleggyel, majd háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk, s utána vákuumban szárítjuk. Így 4,0 g cím szerinti terméket kapunk.

E termékben az etoxicsoport meghatározását Cundiff és munkatársai [Anal. Biochem. 33, 1028 (1961)] végeztük. Eredményként 2,18 tömeg% etanolt kaptunk (az elméleti mennyiség 2,29 tömeg%). A teljes észtercsoport-tartalom elemzését feleslegben vett 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal 50 °C-on 30 percig tartó szappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét fenolftaleinindikátor jelenlétében 0,1 n sósavval titráltuk. A teljes észtercsoport-tartalmat 0,98 milliekvivalens/g értéknek (elméletileg 0,995) találtuk.

#### 57. példa

Etanollal részlegesen észterezett és 1,3-propándiollal részlegesen térhálóított hialuronsav (HY) előállítás

7,47 g (10 milliekvivalens) HY-metil-trioktil-ammónium-sót 250 ml dimetil-szulfoxidban 25 °C-on abszolút száraz körülmények között nitrogénatmoszférában fénytől védve oldunk, 0,624 g (4 mmól) etil-jodidot adunk hozzá, és az oldatot 15 órán át keverés közben 30 °C-on tartjuk. Ekkor 0,296 g (1 mmól, megfelel 2 milliekvivalensnek) 1,3-dijód-propánt adunk hozzá, és homogenizálás után az oldatot 24 órán át 30 °C-on tartjuk.

A metil-trioktil-ammónium-só maradékának nátriumsóvá alakítása céljából az oldathoz 100 ml desztillált vízben oldott 2,5 g nátrium-kloridot adunk jeges-vizes hűtés közben. Ezután 500 ml acetont adunk az elegyhez, a kivált csapadékot szűréssel elkülönítjük, előbb háromszor 100 ml 5:1 arányú aceton/víz eleggyel, majd háromszor 100 ml tiszta acetonnal mossuk, és utána vákuumban szárítjuk. Így 3,8 g cím szerinti terméket kapunk.

E termékben az etoxicsoport meghatározását Cundiff és munkatársai szerint [Anal. Biochem. 33, 1028 (1961)] végeztük. Eredményként 4,5 tömeg% etanolt kaptunk (az elméleti mennyiség 4,57 tömeg%). A teljes észtercsoport-tartalom elemzését feleslegben vett 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal 50 °C-on 30 percig tartó szappanosítási reakció útján végeztük. A feleslegben lévő nátrium-hidroxid mennyiségét fenolftaleinindikátor jelenlétében 0,1 n sósavval titráltuk. A teljes észtercsoport-tartalmat 1,43 milliekvivalens/g értéknek (elméletileg 1,49) találtuk.

#### 58. példa

Heptadekanollal részlegesen észterezett és 1,3-propándiollal részlegesen térhálóított hialuronsav (HY) előállítás

6,21 g (10 milliekvivalens) HY-tetrabutil-ammónium-sót 140 ml dimetil-szulfoxidban 25 °C-on abszolút száraz körülmények között nitrogéngázáramban, fénytől védve oldunk, 0,16 g (0,5 mmól) heptadecil-bromidot adunk hozzá és az elegyet 30 °C-on 15 órán át keverjük. Ehhez 0,148 g (0,5 mmól, megfelel 1 milliekvivalensnek) 1,3-dijód-propánt adunk az oldathoz és homogenizálás után 24 órán át 30 °C-on tartjuk.

A tetrabutil-ammónium-só maradékának nátriumsóvá alakítása céljából a fenti oldathoz 100 ml desztillált vízben oldott 2,5 g nátrium-kloridot adunk jeges-vizes hűtése közben. Ezután 500 ml acetont adunk hozzá, a csapadékot szűréssel elkülönítjük, háromszor mossuk 100 ml 5:1 aceton/víz eleggyel, utána háromszor mossuk 100 ml tiszta acetonnal, majd vákuumban megszáritjuk. Így 4,1 g cím szerinti vegyületet kapunk.

E termékben a heptadecil-oxi-csoport mennyiségének meghatározását Cundiff és munkatársai módszerével [Anal. Biochem. 33, 1028 (1961)] végezve eredményként 9,95 tömeg% heptadekanolt kaptunk.

1. táblázat  
A különböző hídkötéses termékek %-os összetétele

Példa száma	Észterezett karboxil-csoportok és száma %-ban	Hídkötéses karboxil-csoportok és száma %-ban	Nátriummal sóvá alakított karboxil-csoportok száma %-ban
1	5/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	5/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	90
2	5/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	10/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	85
3	5/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	75
4	10/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	70
5	20/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	60
6	40/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	40
7	60/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	20
8	75/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	5
9	40/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	40/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	20
10	20/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	60
11	40/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	40
12	60/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	20
13	20/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	60
14	40/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	40
15	60/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	20
16	5/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	5/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	90
17	5/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	10/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	85
18	5/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	75
19	10/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	70
20	20/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	60
21	40/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	40
22	60/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	20
23	75/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	5
24	40/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	40/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	20
25	20/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	60
26	40/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	40
27	60/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	20
28	40/CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> -φ-CH <sub>2</sub> )-	40
29	20/φ-CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	60
30	20/φ-CH <sub>2</sub> -	20/-(CH <sub>2</sub> -φ-CH <sub>2</sub> )-	60
31	-	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	80
32	-	50/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	50
33	-	80/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	20
34	-	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	80
35	-	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	80
36	-	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	80
37	-	20/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	80
38	20/kortizon-	21-il 40/-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	40

φ=fenil-, ill. p-fenilén csoport

#### 59. példa

Gyulladáskeltő hatással nem rendelkező Hyalastine- és Hyalectin-frakciók elegyének előállítására szolgáló módszer

3000 g friss vagy fagyasztott kakastaréjt húsdarálóval megdarálunk, majd mechanikus homogenizátorral óvatosan homogenizálunk. Az így kapott pépet AISI 316 rozsdamentes acéltartályba vagy üvegtartályba tesszük és tíz térfogat vízmentes acetonnal kezeljük, majd az egészet 12 óra hosszat 50 fordulat/

perc sebességgel keverjük. A fázisokat 12 óra hosszat hagyjuk elkülönülni, ezt követően az acetont leszívátjuk. Az acetonos extrahálást mindaddig ismételjük, amíg az eltávolított acetont a megfelelő mértékű nedvességtartalmat el nem éri (Karl-Fischer módszer). Ezután az egészet centrifugáljuk, majd megfelelő hőmérsékleten 5-8 óra hosszat vákuumban szárítjuk. Ilyen módon mintegy 500-600 g száraz, porított kakastaréjt kapunk.

10 300 g száraz kakastaréjport 0,2 g papainnal vizes körülmények között, megfelelő mennyiségű ciszteinhidroklorid jelenlétében foszfátos pufferoldatban enzimatikusan bontunk. A kapott anyagot 24 óra hosszat 60 fordulat/perc sebességgel, 60-65 °C-os állandó hőmérsékleten keverjük. 25 °C-ra történő hűtés után 60 g Celite®-t adunk hozzá és a keverést 1 óra hosszat folytatjuk. A kapott elegyet addig szűrjük, amíg tiszta folyadékot nem kapunk. A tiszta folyadékot ezután ultramolekuláris szűrőnek vetjük alá, a szűréshez 30 000-es kizárási határu molekulaszűrőt használunk, így módon a membránon 30 000-nél nagyobb molekulatömegű molekulák maradnak fenn.

25 A terméket az eredeti térfogat 5-6-szorosából ultraszűrjük, az ultraszűrés alatt folyamatosan desztillált vizet adunk a termékhez. A víz hozzáadását megszüntetjük és az ultraszűrést addig folytatjuk, amíg a térfogat az eredeti 1/3-ára csökken.

30 A visszamaradó folyadékot nátrium-klorid hozzáadásával 0,1 n mólosra állítjuk be és a hőmérsékletet 50 °C-ra emeljük. 60/perc fordulattal történő keverés mellett 45 g cetil-piridinium-kloridot adunk hozzá. Keverés közben az egész elegy hőmérsékletét 25 °C-ra állítjuk be és a centrifugálás során kivált csapadékot összegyűjtjük. A kapott csapadékot 5 liter 0,01 mólos, 35 0,5 t/ff% cetil-piridinium-kloridot tartalmazó vizes nátrium-klorid-oldatban szuszpendáljuk, majd 50 °C-on 60 percig keverjük. Ezután a hőmérsékletet 25 °C-ra állítjuk be és a csapadékot centrifugáljuk, háromszor mossuk, végül a csapadékot egy 3 liter 0,05 mólos nátrium-klorid-oldatot és 0,5% cetil-piridinium-kloridot tartalmazó edényben összegyűjtjük.

40 Az elegyet 60 percig 60 fordulat/perc sebességgel keverjük és a hőmérsékletet 2 óra hosszat 25 °C-on állandóan tartjuk. A felszínen úszó anyagot centrifugálással eltávolítjuk. Az eljárást 0,05 t/ff% cetil-piridinium-kloridot tartalmazó 0,1 mólos nátrium-klorid-oldattal néhányszor megismételjük. Az elegyet centrifugáljuk és a felszínen úszó anyagot eltávolítjuk. A csapadékot 3 liter, 0,5 t/ff% cetil-piridinium-kloridot tartalmazó 0,30 mólos nátrium-klorid-oldatban diszpergáljuk. Az elegyet keverjük és mind a csapadékot, mind a folyadékot összegyűjtjük. A csapadék extrahálását háromszor megismételjük, minden alkalommal ugyanezt a vizes oldatot használjuk.

55 Végül a megmaradt csapadékot eltávolítjuk és a tiszta oldatot egy edénybe gyűjtjük. A folyadék hőmérsékletét állandó keverés mellett 50 °C-ra állítjuk be. Ezt követően a folyadékot nátrium-kloriddal 0,23 mólosra állítjuk be, majd 1 g cetil-piridinium-kloridot adunk hozzá és 12 óra hosszat keverjük.

Az elegyet 25 °C-ra lehűtjük, majd Celite®-n, ezt követően szűrőn átszűrjük. Ezután 30 000 molekula kizárási határú szűrőn ismét molekuláris szűrést alkalmazunk, amelynek során 0,33 mólos nátrium-klorid-oldat hozzáadásával az eredeti térfogat háromszorosát használjuk. A nátrium-klorid hozzáadását megszüntetjük és a térfogatot az eredeti 1/4-ére csökkentjük. Az így módon koncentrált oldatot 60 fordulat/perc sebességgel történő keverés közben 25 °C-on 3 térfogat 95 tf%-os etanol hozzáadásával kicsapjuk. A csapadékot centrifugálással összegyűjtjük és a felszínen úszó anyagot elöntjük. A csapadékot 1 liter 0,1 mólos nátrium-kloridban oldjuk és a kicsapást 3 térfogat 95 tf%-os etanollal megismételjük. A csapadékot összegyűjtjük és először 75 tf%-os etanollal háromszor, majd vízmentes etanollal háromszor, végül vízmentes acetonnal háromszor mossuk.

Az így kapott, Hyalastine- és Hyalectin-frakciót tartalmazó frakciókat tartalmazó termék átlagos molekulatömege 250 000–350 000.

A hialuronsav hozama az eredeti friss szövetre számítva 0,6%.

#### 60. példa

Hyalastine-frakció előállítás a 39. példa szerinti elegyből

Az 59. példa szerint előállított elegyet pirogénmentes desztillált vízben 10 mg termék/1 ml víz mennyiségben feloldjuk. A kapott oldatot 200 000 kizárási határú molekulaszűrőn koncentrálni technikával szűrjük oly módon, hogy a membrán tetejére nem adunk vizet. Az ultraszűrés folyamán 200 000-nél nagyobb molekulatömegű molekulák nem haladnak át a szűrőn, míg a kisebb molekulák a vízzel együtt áthaladnak a membránon. A szűrés során vizet nem adunk, így a térfogat csökken, ezért a 200 000-nél nagyobb molekulatömegű molekulák koncentrációja nő. A terméket addig ultraszűrjük, míg a membránon fennmaradt térfogat az eredetinek 10%-ára nem csökken. Hozzáadunk két térfogat pirogénmentes desztillált vizet, majd az ultraszűrést addig folytatjuk, míg a térfogat 1/3-ára csökken. A műveletet további két alkalommal megismételjük. A membránon áthaladt oldatot nátrium-kloriddal 0,1 mólosra állítjuk be, majd 4 térfogat 95 tf%-os etanollal kicsapjuk. A csapadékot háromszor 75 tf%-os etanollal mossuk, majd vákuumban szárítjuk.

Az így kapott termék (Hyalastine-frakció) átlagos molekulatömege 50 000–100 000. A HY-hozam az eredeti friss szövetre számítva 0,4%.

#### 61. példa

Hyalectin-frakció előállítása

A 200 000-es kizárási határú molekulaszűrő membránján a 60. példa szerinti eljárás során összegyűlt koncentrált oldatot vízzel addig hígítjuk, míg glükuronsav hozzáadásával végzett mennyiségi analízis alapján 5 mg/ml hialuronsav koncentrációjú oldathoz nem jutunk.

Az oldatot nátrium-kloriddal 0,1 mólosra állítjuk be, majd 4 térfogat 95 tf%-os etanollal kicsapjuk. A csapadékot 75 tf%-os etanollal háromszor mossuk, majd vákuumban szárítjuk.

Az így kapott termék (Hyalectin-frakció) átlagos molekulatömege 500 000–730 000. Ez a hialuronsav egy olyan speciális frakciójának felel meg, amelyben nagy tisztaságú, körülbelül 2500–3500 monoszacharid egységet tartalmazó molekulák találhatóak. A HY-hozam a kiindulási friss szövetre számítva 0,2%.

#### 62. példa

Filmek előállítása hídkötéses és különböző alkohollokkal részlegesen észterezett hialuronsav-származékokból

A 6–15., 19–30. és 37. példák szerint kapott dimetil-sulfoxidos oldatokat valamennyi alkotórész hozzáadása és homogenizálás után a kívánt vastagságnak megfelelően üvegedényekbe rétegezzük és 24 óra hosszat nitrogéngázáramban, teljesen száraz körülmények között, fény kizárásával tartjuk.

A hídkötéses és észterezett, továbbá tetrabutyl-ammonium-karboxil-csoportokat tartalmazó hialuronsav-származékokból készített filmeket először 1 t/tf%-os nátrium-klorid-oldattal, majd desztillált vízzel 4 °C-on periodikusan váltogatva dializáljuk. A fenti hídkötéses származékok nátriumsóit tartalmazó filmeket ezután két cellofánmembrán közé helyezük és egy lemezes szárítóban 37 °C-on vákuumban szárítjuk.

Egészségügyi termékek és gyógyszerkészítmények

A találmány szerinti új hídkötéses származékokat és ezek sóit hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények mindkét esetben, vagyis ha a hídkötéses származékok terápiásan inaktív alkohollokkal képzett további észtercsoportokat és/vagy sók formájában lévő karboxilcsoportokat tartalmaznak, és amelyek a hialuronsavval azonos indikációs területűek, illetve ha az észtercsoportok gyógyászatiilag aktív alkohollokból származnak és felhasználási területük az ilyen alkohollokéval megegyező, a szokásos adalékanyagokat tartalmazza és orális, rektális parenterális, szubkután, lokális vagy intramuszkuláris kezelésre alkalmazhatók. Készülhetnek szilárd vagy félszilárd formában, például pasztillák, tabletták, zselatinkapszulák, kapszulák, kúpok, lágyszövetin-kapszulák formájában. Parenterális vagy szubkután alkalmazásra intramuszkuláris vagy intradermális kezelésre, infúziós vagy intravénás injekciók készítésére alkalmas formák készíthetők. A hatóanyagok ezért oldatok vagy liofilizált porok formájában is elkészíthetők és egy vagy több gyógyászatiilag elfogadható és a fenti célokra alkalmas vivőanyagot vagy hígítóanyagot tartalmazhatnak, amelyek ozmolaritása megfelel a fiziológiás folyadékoknak. Lokális alkalmazásra spray-készítmények, például orrspray-k, krémek vagy topikális kezelésre szánt kenőcsök vagy intradermális alkalmazásra készült tapaszok használhatók.

A találmány szerinti készítmények emberek és állatok kezelésére egyaránt alkalmazhatók. Előnyösen 0,01–10 t% hatóanyagot tartalmaznak oldatok, spray-k, kenőcsök és krémek esetén és 1–100 t%, előnyösen 5–50 t% hatóanyagot tartalmaznak szilárd készítményekben. A kezelésre szánt adagok mennyisége az indikációs területtől, a kívánt hatástól és a kiválaszt-

tott kezelési módtól függ. A készítmények napi adagját a megfelelő ismert készítmények adagjából állapítjuk meg, ez vonatkozik a hialuronsav alkalmazására, például artritis kezelésére embernél vagy lovaknál, és a hatóanyagként gyógyászatilag aktív alkoholt tartalmazó készítményekre is. Így például a hialuronsav kortizonnal képzett észtere esetében az adag az észterben lévő kortizontartalom alapján és az ismert gyógyszerkészítményeknél szokásos adagok alapján határozható meg.

A kozmetikai készítmények a találmány szerinti új hídkötéses származékokat és sóikat, továbbá a kozmetikában szokásosan használt adalékanyagokat tartalmazzák és ezek például a gyógyszerkészítményeknél korábban már felsorolt anyagok lehetnek. Elsősorban helyi alkalmazásra szánt krémeket, kenőcsöket és lotionokat használunk, amelyekben a találmány szerinti új hídkötéses származékok képviselik a kozmetikai szempontból hatásos anyagokat, de más, kozmetikai szempontból hatásos anyagok, így szteroidok, például pregnenolon vagy a korábban ismertett hatóanyagok egyike is hozzáadható. Ezekben a készítményekben a találmány szerinti új hídkötéses származékok előnyösen kozmetikai hatással nem rendelkező alkoholokkal, például rövid szénláncú alifás alkoholokkal, így a korábban említettekkel képzett észterek lehetnek. A készítményekben a hatás a poliszacharid-komponens, vagyis a szabad hialuronsav vagy sói kozmetikai célú tulajdonságain alapul.

A kozmetikai készítmények azonban egyéb, a hialuronsavétől eltérő, speciális hatásokat mutató komponenseket is tartalmazhatnak, például dezinfektánsokat, napvédőket, vízhatlanító vagy regeneráló vagy ránctalanító anyagokat vagy illatanyagokat, különösen parfümököt. Ebben az esetben maguk a találmány szerinti új hídkötéses származékok lehetnek a hatóanyagok és az észterképzéshez alkalmazott alkoholok, például hosszabb szénláncú alkoholok vagy parfümök esetében a terpénalkoholok tulajdonságaiból lehet levezetni vagy pedig az ilyen tulajdonságokkal rendelkező anyagok vivőanyagiként szolgálnak. Ezért különösen fontosak a fent említett gyógyszerkészítményekhez hasonló olyan kozmetikai készítmények, amelyekben a gyógyászati hatóanyagot egy kozmetikai faktoral helyettesítjük, valamint a megfelelő sóik.

A parfümgyártásban alkalmazott alkoholokból származó észterek használata fontos technikai előrelépést jelent, mert az illatanyagok lassú, állandó és késleltetett leadását teszik lehetővé.

A találmány egyik fontos felhasználását jelentik a fent ismertett egészségügyi és sebészeti eszközök, valamint ezek előállítására és alkalmazására. A találmány ezért magában foglalja mindazon, a már piacon lévő, hialuronsavat tartalmazó termékekhez hasonló eszközöket, amelyek a szabad hialuronsav helyett a találmány szerinti új hídkötéses származékok egyikét vagy valamely sóját tartalmazzák, így például az inzerteket vagy szemészeti lencsákat.

A találmány szerinti teljesen új sebészeti és egészségügyi eszközöket képviselik azok, amelyek a megfe-

lelő szerves oldatokból regenerált új, találmány szerinti hídkötéses származékokból készülnek és rétegek vagy szálak képzésére alkalmasak, ily módon sebészeti célra alkalmas filmeket, lapokat és szálakat készíthetünk belőlük, amelyek egy szerv súlyos sérülése, például égési sérülések esetén a bőr pótlására vagy kiegészítésére alkalmasak vagy sebészeti fonalakként szolgálnak. A találmány különösen magában foglalja az ilyen alkalmazásokat és az ilyen eszközök egyik előállításának eljárását, amely szerint

a) valamely hialuronsav-észtert vagy sóját megfelelő oldószerben, például egy ketonban, észterben vagy egy aprotikus oldószerben, így karbonsav-amidban, különösen egy 1–5 szénatomos alifás karbonsav 1–6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó dialkil-amidjában, vagy különösen egy szerves szulfoxidban, így legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoportokat tartalmazó dialkil-szulfoxidban, előnyösen dimetil-szulfoxidban vagy dietil-szulfoxidban vagy még előnyösebben egy alacsony forráspontú fluorozott oldószerben, így hexafluor-izopropanolban oldunk, majd

b) a fenti oldatokat lapokká vagy szálakká alakítjuk, ezután

c) a szerves oldószert egy olyan másik szerves vagy vizes oldószerezellel, amelyik az első oldószerezellel elegyedik és a hialuron-észtert nem oldja, így különösen egy rövid szénláncú alifás alkohollal, például etil-alkohollal eltávolítjuk (nedves lehajtás), vagy amennyiben a hialuronszármazék oldatának elkészítéséhez nem túlságosan magas forráspontú oldószert használunk, akkor az oldószert gázárammal, különösen megfelelően előmelegített nitrogéngázárammal távolítjuk el (száraz lehajtás). Igen előnyösen alkalmazható a száraz-nedves lehajtásos rendszer is.

A találmány szerinti hídkötéses új származékokból előállított szálak sebkezelésére és sebészeti felhasználására alkalmas gézek előállítására is alkalmasak. Az ilyen gézek különleges előnye, hogy a szervezetben a jelen lévő enzimek hatására lebomlanak oly módon, hogy az enzimek az észtert hialuronsavra és a megfelelő alkoholra bontják, vagyis a szervezetben már jelen lévő vegyületre, illetve egy ártalmatlan vegyületre, mint az alkohol. Az ilyen gézek és szálak ezért az operáció után benne hagyhatók a szervezetben, mivel a fent említett bomlási folyamatban lassan abszorbeálódnak.

A fent említett egészségügyi és sebészeti eszközök készítésekor a mechanikai tulajdonságait javító plasztifikáló anyagokat szokás hozzáadni, például szálak esetében a csomózás során mutatott ellenálló képességük javítása érdekében adhatók hozzá ilyen anyagok. Erre a célra például zsírsavak alkalisóit, így nátrium-sztearátot vagy nátrium-palmitátot, hosszú szénláncú szerves savas észtereit stb. használhatjuk.

A találmány szerinti észtereknek azt az előnyét, hogy a szervezetben jelen lévő észteráz hatására biológiailag lebomlanak, használják ki a gyógyszerek szubkután alkalmazására készült kapszulák, vagy injekciós célú mikrokapszulák, ahol az adagolás például szubkután vagy intramuszkuláris úton történhet. Szubkután alkalmazásnál



lassú hatóanyag-leadást biztosító, tehát retard hatású készítményekhez az eddigiekben elsősorban szilikon alapú kapszulákat használtak, amelyek hátránya, hogy a kapszula hajlamos a szervezeten belüli mozgásra és nincs mód az eltávolítására. Az új, találmány szerinti hídkötéses származékok esetében nyilvánvalóan nem jelentkezik ez a hátrány. A találmány szerinti új hídkötéses származékok felhasználásával készült mikrokapszulák is nagy jelentőségűek, ezek felhasználását mindeztidőig ugyanazok az okok korlátozták, amelyeket fent említettünk és amelyek a találmány szerinti készítményeknél nem állnak fenn, sőt ezek előállítására új alkalmazási lehetőségeket nyitnak injekciós úton is érvényesülő retard hatásuk miatt.

A gyógyászati és sebészeti felhasználások másik körét a szilárd inzertek, így lapok, lemezek stb. széles választéka jelenti, amelyekkel az eddig használatos fém, illetve szintetikus, műanyag tartalmú inzertek helyettesíthetők olyan esetekben, amikor bizonyos idő elteltével el kell távolítani ezeket. Az állati kollagénből készült, protein természetű készítmények gyakran nem kívánatos mellékhatásokat, így gyulladást vagy kilökődést váltanak ki. A találmány szerinti hídkötéses, új származékok esetén ez a veszély nem áll fenn, még akkor sem, ha ezek állati eredetű és nem humán hialuronsavból származnak, mivel a különböző állatfajok poliszacharidjai között nincs inkompatibilitás.

A találmány szerinti további alkalmazási lehetőség a lágy szöveti részek hibáinak és nagyobbodásának korrekciója. Már régen felismerték, hogy olyan biztonságos és hatékony biológiai anyagokra van szükség, amelyekkel a hiányzó vagy sérült lágy szövetek helyettesíthetők. A hiányzó lágy szövetek helyettesítésére eddig több alloplastikus anyagot, így paraffint, teflonpasztát, szilikon és szarvasmarha-kollagén használtak. Ezek az anyagok azonban nem kívánatos és permanens változásokat okoztak a bőrben helyi migrációval és negatív reakciókkal. Így továbbra is szükség van egy megfelelő biológiai anyagra. A találmány szerinti új hídkötéses származékok biztonságosan és hatékonyan használhatók olyan lágy szöveti rendellenességek kezelésére, mint a pörsenések, a sebészeti beavatkozásokat követő rendellenes sorvadások, nyúlszájhegek és a korral bekövetkező ráncosodás.

A találmány szerinti hídkötéses, új származékok gyógyászati és sebészeti alkalmazását jelenti a nagy kiterjedésű készítmények, különösen a sebek vagy különböző természetű sérülések kezelésére alkalmas szivacsok előállítása.

A következő példák a találmány szerinti, különböző gyógyszerkészítmények formálását szemléltetik.

#### 1. készítmény

Kortizont tartalmazó kollirium, amely 100 ml-ben az alábbi összetevőket tartalmazza:

hialuronsav kortizonnal és oktándiollal készített részleges és vegyes észtere (38. példa)	0,300 g
p-hidroxi-benzoészter	0,010 g
p-hidroxi-benzoészter	0,050 g

nátrium-klorid	0,900 g
injekciós minőségű víz	100 ml-ig

#### 2. készítmény

Hialuronsav 1,3-propándiollal képzett részleges észterét tartalmazó krém, amely 100 g-ban az alábbi összetevőket tartalmazza:

hialuronsav 1,3-propándiollal képzett részleges észtere (31. példa)	0,2 g
polietilén glikol-monosztearát 400	10 000 g
Cetiol V	5000 g
Lanette SX	2000 g
p-oxi-benzoészter	0,075 g
p-oxi-benzoészter	0,050 g
nátrium-dihidroacetát	0,100 g
glicerin F.U.	1,500 g
Szorbitol 70	1,500 g
Tesztkrém	0,050 g
injekciós minőségű víz	100 g-ig

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- Eljárás a hialuronsav részleges hídkötéses észtereinek, illetőleg részleges vegyes, egyszerű és hídkötéses észtereinek – ahol a hídkötéses észtercsoportokban a szénhidrogénrész 2–16 szénatomos alkilén-csoport vagy (1–4 szénatomos)alkilén-fenil-(1–4 szénatomos)alkilén-csoport, az adott esetben jelen lévő egyszerű észtercsoportokban pedig a szénhidrogénrész 2–18 szénatomos alkil-csoport, fenil-(1–4 szénatomos)alkil-csoport vagy egy kortikoszteroid-alkohol maradéka lehet – és a részleges észtereknek a nem észterezett karboxilcsoportokon képezett alkálifém- vagy alkáliföldfém sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a hialuronsav valamely kvaterner ammóniumsóját aprotikus oldószerben
  - valamely Hal-R<sup>1</sup>-Hal általános képletű dihalogéniddel – ahol
    - Hal jelentése halogénatom, és
    - R<sup>1</sup> jelentése 2–16 szénatomos alkilén-csoport vagy (1–4 szénatomos)alkilén-fenil-(1–4 szénatomos)alkilén-csoport – és kívánt esetben
  - egy Hal-R általános képletű monohalogeniddel – ahol
    - Hal jelentése halogénatom, és
    - R jelentése 2–18 szénatomos alkil-csoport, fenil-(1–4 szénatomos)alkil-csoport vagy egy kortikoszteroid-21-alkohol maradéka –
- reagáltatjuk, mimellett mindkét reakció lépés lefolytatása esetén az 1. és 2. reakció sorrendje felcserélhető; majd kívánt esetben a kapott részleges hialuronsav-észter megmaradt kvaterner ammóniumcsoportjait alkálifém- vagy alkáliföldfém-halogenid vizes oldatával való reagáltatás útján a megfelelő sóvá alakítjuk.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hialuronsav kvaterner ammóniumsójaként 1–10 szénatomos alkilcsoportokat és/vagy fenil-(1–4 szénatomos)alkil-csoportokat tartalmazó kvaterner ammóniumsókat alkalmazunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hialuronsav kvaterner ammóniumsójaként tetra-butil-ammónium-sót alkalmazunk.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aprotikus oldószerként dimetil-szulfoxidot alkalmazunk.

5. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az észterezési reakciót 10 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten folytatjuk le.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy észterező dihalogenidként etilén-, propilén-, butilén-, hexilén-, oktilén- vagy decilén-dihalogenidet, előnyösen -dibromidot vagy -dijodidot alkalmazunk.

7. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egyszerű kötésű észterek képzésére 2–4 szénatomos alkil-monohalogenidet vagy benzil-halogenidet alkalmazunk észterezőszerként.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy észterezőszerként etil-bromidot vagy -jodidot vagy benzil- bromidot alkalmazunk.

9. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás kortizonnal képezett egyszerű észterek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy észterezőszerként 21-bróm-4-pregnén-17 $\alpha$ -ol-3,11,20- triont alkalmazunk.

5 10. Az 1–9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy kapott, legalább egy kvaterner ammóniumsóvá alakított karboxilcsoportot tartalmazó részleges hialuronsav- észtert alkálifém-halogeniddel sóvá alakítunk.

10 11. Az 1–10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hialuronsavként olyan hialuronsav-frakciót használunk, amelynek átlagos molekulatömege 50 000 és 730 000 között van és 30 000-nél kisebb átlagos molekulatömegű hialuronsavat nem tartalmaz.

15 12. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan hialuronsav-frakciót alkalmazunk, amelynek átlagos molekulatömege 50 000 és 100 000 vagy 250 000 és 350 000 vagy 500 000 és 730 000 között van.