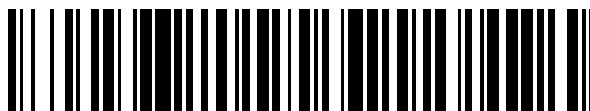


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 546**

51 Int. Cl.:

D01D 5/06 (2006.01)

D01F 9/00 (2006.01)

D03D 15/00 (2006.01)

D04H 3/00 (2012.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2011 E 11818972 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2659035**

54 Título: **Fibras de hialuronano, su procedimiento de preparación y el uso de las mismas**

30 Prioridad:

31.12.2010 CZ 20101001

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.01.2015

73 Titular/es:

**CONTIPRO BIOTECH S.R.O. (100.0%)
Dolni Dobrouc 401
56102 Dolni Dobrouc, CZ**

72 Inventor/es:

**BURGERT, LADISLAV;
HRDINA, RADIM;
MASEK, DAVID y
VELEBNY, VLADIMIR**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 527 546 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

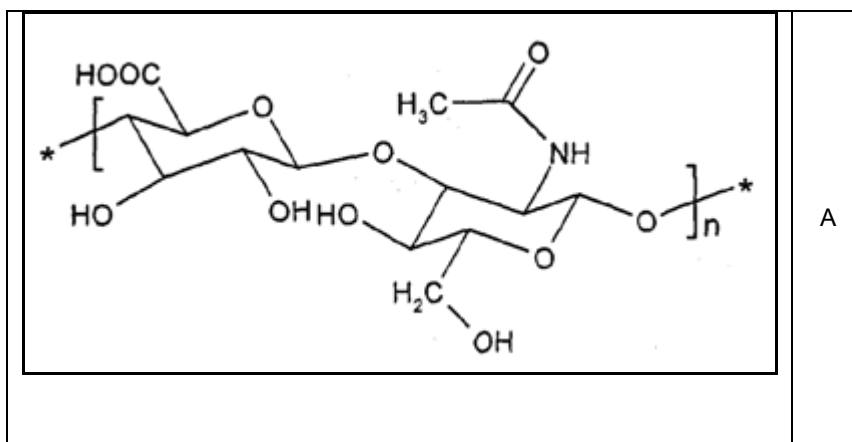
Fibras de hialuronano, su procedimiento de preparación y el uso de las mismas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar fibras hialurónicas mediante procesos de hilado en húmedo y en seco-húmedo, además se refiere a fibras que se pueden preparar con este procedimiento que tienen las propiedades apropiadas para el procesado textil.

Antecedentes de la invención

10 El ácido hialurónico (A) tiene la estructura química de un polielectrolito lineal compuesto de unidades que se alteran repetidamente de ácido β -(1,3)-D-glucurónico y β -(1,4)-N-acetil-D-glucosamina que se repiten continuamente y que crean cadenas largas de $(-4\text{GlcUA}\beta 1-3\text{GlcNAc}\beta 1-)_n$. Cada unidad que se repite tiene un grupo carboxilo, cuatro grupos hidroxilo, y un grupo acetamida.



15 Los grupos hidroxilo primarios y secundarios son moderadamente ácidos, y pueden estar ionizados por ionización alcalina, por ejemplo hidróxido de sodio, donde, sin embargo, el pK_a es superior al valor de 14. El grupo carboxilo es del grupo de los ácidos de acidez media, neutralizado por álcalis hasta sales, los hialuronatos, por ejemplo, el hialuronato de sodio. La mezcla de la sal y del ácido libre se conoce como hialuronano. Por ejemplo, el pK_a de la forma libre del ácido hialurónico en agua cambia en alrededor de 3,45, en NaCl 0,2 M es de 2,95 (L. Lapčík et al.: Chemické listy 85, 281-298, 1991).

El ácido hialurónico se caracteriza por un alto peso molecular de $5 \cdot 10^4$ a $5 \cdot 10^6$ $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ dependiendo del origen del que se haya obtenido. Este polisacárido es soluble en agua en todo el intervalo de pH, en forma de sal.

20 El ácido hialurónico es un biopolímero único concebido para aplicaciones terapéuticas admitido como un material superficial versátil que mejora la biocompatibilidad de los recursos. Se puede encontrar un estudio, por ejemplo, en la publicación (S. Dumitriu, Polysaccharides: Structural diversity and functional versatility, Marcel Dekker Inc. 1998, ISBN 0824701275).

25 Los polisacáridos no funden pero para preparar las fibras, puede utilizarse con éxito el hilado en húmedo en donde la solución de polisacárido en un disolvente apropiado es extruida a través de varios tipos de boquillas (boquilla circular o boquilla de ranura o una boquilla de varias secciones transversales: con forma de estrella, de triángulo esférico y similares) directamente en un no disolvente (baño de precipitación) donde se forma una fibra o una película. La descripción del hilado en húmedo se puede encontrar por ejemplo en T.P. Nevell, S.H. Zeronian: Cellulose Chemistry and its Applications. John Wiley & Sons 1985, pág. 455-479; o: J.E. McIntyre: The Chemistry of Fibres. Edward Arnold, Londres 1971, pág.15.

35 El hilado en húmedo puede ser modificado en el denominado hilado seco-húmedo. Se utiliza por ejemplo para el hilado de algunos tipos de poliamidas aromáticas o de fibras elaboradas con celulosa regenerada de los tipos Tencell, Lyocell y similares. El principio del hilado seco-húmedo consiste en que una corriente de solución de polímero que sale por la boquilla pasa a lo largo de un espacio de aire con una longitud en un intervalo desde unos pocos milímetros hasta unos pocos centímetros, antes de que entre en el baño de precipitación (esta técnica se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2000/063470, DE 10331342 y JP 2008208480). La técnica del hilado seco-húmedo aún no se ha utilizado para el hilado de hialuronato.

40 Los procedimientos de hilado del ácido hialurónico en una fibra son conocidos, por ejemplo, A. Rupprecht (Acta Chem. Scand., B33, nº 10, 1979) hiló la sal potásica del ácido hialurónico en 75 a 80% de etanol comprendiendo KCl 0,1 M, donde las fibras se enrollaron en un disco de modo que se aglutinaban por secado en una película que comprendía ácido hialurónico "orientado espacialmente". Esta forma de hilado no daba lugar, naturalmente, a fibras

que hicieran posible el procesado en la industria textil.

Además, E.D.T. Atkins et al. (Biochem. J. 128, 1255-1263, 1972) prepararon fibras modelo de ácido hialurónico e hialuronato de sodio de tal manera que primero se preparaba una película, que después se cortaba en tiras delgadas. En estas "fibras modelo" cortadas de las películas (y estiradas) determinaron la modificación cristalina (incluidos los diámetros de una celda elemental del cristal) por medio de un análisis de la estructura con rayos X. Encontraron que la fibra de hialuronato de sodio no estirada tenía una celda elemental del sistema hexagonal del cristal y macromoléculas dispuestas de una forma antiparalela, que suponían la presencia de enlaces de hidrógeno entre grupos amida de glucosamina acetilada. Dimensiones de la base: $a = 1,17$ nm (o bien $2,02$ nm). La dimensión de la sección transversal media de la macromolécula aprox. $0,673$ nm. La dimensión c de la celda elemental (a lo largo del eje de la fibra) era de $2,85$ nm.

Además descubrieron que el acondicionamiento de las fibras basadas en hialuronato de sodio a 60 °C y humedad relativa del 75% conducía a la formación de un nuevo retículo cristalino hexagonal, $a = 1,87$ manteniendo $c = 2,85$ nm. El cambio del sistema del retículo (manteniendo la modificación del cristal) se conoce también en el caso de las otras fibras, polímeros, por ejemplo, celulosa en una fibra de algodón.

El mismo autor determinó un sistema cristalino monoclinico con un diámetro de la celda elemental de $a = 1,96$ nm (sin embargo, no está totalmente definido) de fibras preparadas a partir de ácido hialurónico (forma ácida). Debido al hecho de que los hialuronatos son muy higroscópicos y solubles en agua, las formaciones espaciales son poco resistentes al agua que es el principal problema técnico en la fabricación de las fibras (tanto las microfibras como las nanofibras), hilos, telas no tejidas, andamajes, membranas y similares.

La solución técnica para este problema consiste en utilizar derivados menos solubles de ácido hialurónico, por lo general ésteres (por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 4.851.521; 4.965.353 y 5.676.964) y preparar, generalmente, telas no tejidas (por ejemplo, la patente de EE.UU. 5.520.916). Una parte de los grupos carboxilo del ácido hialurónico o todos los grupos están esterificados ($\text{HA-COOH} \rightarrow \text{HA-COOR}$).

Por ejemplo la patente de los EE.UU. 5.824.335 describe la preparación de telas no tejidas a partir de los ésteres de ácido hialurónico, especialmente de éster bencílico.

Además, por ejemplo, el documento 98/08876 describe la preparación de un hilo a partir de ésteres del ácido hialurónico. Por ejemplo, una sal tetrabutílica del ácido hialurónico se disuelve en DMSO (dimetilsulfóxido), junto con PhCH_2Br y se lleva a cabo una reacción de alquilación dando como resultado la formación de un éster que es hilado a partir de esta solución de DMSO en el hilo que tiene más de las denominadas fibras elementales.

El uso de ésteres conduce al bloqueo de un carboxilo y, con ello, al cambio de la disposición espacial de las fibras. La afinidad de la enzima hialuronidasa con el hialuronato y sus propiedades biológicas también cambian.

Cuando se estudian los polisacáridos y sus modificaciones, no debe descuidarse la estructura que asumen en entornos polares o no polares. El hialuronano es prácticamente insoluble en disolventes no polares. Esta química se asocia con la denominada química supramolecular. La estructura interna del polisacárido debe ser conocida debido a que, bajo la influencia, principalmente, de enlaces de hidrógeno interiores y exteriores, el polímero asume una estructura particular secundaria y terciaria en un entorno. Los enlaces de hidrógeno son débiles pero teniendo en cuenta el hecho de que pueden establecerse en una gran cantidad por cada unidad de, por ejemplo, ácido hialurónico, es obvio que se establecen formaciones espaciales muy complejas donde moléculas individuales pueden hacerse nudos y envolverse en sí mismas. Las moléculas del disolvente (por ejemplo, agua) también se enlazan al polisacárido por medio de enlaces de hidrógeno dando como resultado un aumento la masa y la ampliación del volumen del polisacárido después de su inserción en agua.

El hialuronato enlaza muy firmemente una gran cantidad de agua sobre sí mismo. A. Donati et al., Biopolymers (59, 434-445, 2001) describen que, de hecho, el enlace de hidrógeno entre el grupo carboxilato y el grupo acetamida es mediado por la molécula de agua.

Existe el hecho muy interesante de que el valor del coeficiente de actividad del catión Na^+ (de 0,7 a 0,8) implica que muy pocos grupos carboxilo enlazan iones sodio (los grupos carboxilo están bloqueados con el enlace de hidrógeno). Como cada unidad de monómero de ácido hialurónico comprende un grupo carboxilo, entonces teóricamente debería ser perfectamente soluble en agua formando soluciones de baja viscosidad. Sin embargo, esto no es cierto. Incluso las soluciones con baja concentración de ácido hialurónico, o hialuronano respectivamente, tienen una alta viscosidad.

El estudio de Jacoboni (Journal of Structural Biology 126, 52-58, 1999) afirma que una red tridimensional (peso molecular de 2 MDa) se establece en agua a concentraciones de ácido hialurónico superiores a 1 mg/ml. Al secar, se forma de nuevo una red pero la calidad de esta red depende de la velocidad de secado. Sin embargo, formaron esta red sobre una superficie de grafito o mica (hay dos tipos: sílice de aluminio-potasio, y sílice de aluminio-potasio con aproximadamente 20% de MgO). Por desgracia, no observaron que se formara ninguna red en el caso del ácido hialurónico de bajo peso molecular (170-640 kDa). Las moléculas de bajo peso molecular del ácido hialurónico mostraron una alta tendencia a la auto-agregación en formaciones espirales. Otros trabajos más antiguos

demuestran, por ejemplo, con la ayuda de dicroísmo circular, que la red de ácido hialurónico se basa en una hélice que consta de dos moléculas (doble hélice) (P.W. Stakus: *Biochemistry* 27(5), 1528-34, 1988). Un estudio más reciente de Feng Qian et al., (*Gaofenzi Cailiao Kexue Yu Gongcheng*, 20(1), 146-148, 2004) describe las soluciones de ácido hialurónico como dendrímeros tridimensionales con fibras de 45 a 95 nm de longitud, y la descripción física con la ayuda de fractales.

Hay trabajos que indican que dentro de las formaciones espaciales de ácido hialurónico, también hay reacciones hidrófobas (J.E. Scott et al.: *Biochem J.*, 274, 699-705, 1991). Presumiblemente, se preparan con la "orientación espacial" de los grupos acetamida (metilos). Además, estas reacciones hidrófobas desempeñan el papel principal en la formación de formaciones planas bidimensionales, ya que estas interacciones hidrófobas (con una capa intermedia de agua) se dividen con capas pequeñas individuales a una distancia mayor (I. Jacoboni et al.: *Journal of Structural Biology*, 126, 52-58, 1999). Aquí debemos mencionar la termodinámica, en otras palabras, los grupos hidrófobos de polímeros solubles en agua pretenden (tienen generalmente la intención de) asumir la conformación en agua de tal manera que las fuerzas de repulsión (agua-polímero) sean lo más bajas posible, y el resultado depende, a menudo, de la concentración (en otras palabras, la superficie del dominio hidrófobo debería ser lo más pequeña posible en contacto con el agua).

Otros procesos se basan en la preparación de derivados del ácido hialurónico que comprenden grupos funcionales que pueden entrecruzarse. Por ejemplo los derivados que comprenden la reticulación de un grupo tiol por oxidación $2 \text{ HA-SH} \rightarrow \text{HA-SS-HA}$. Por ejemplo, la publicación de Liu Yanchun et al., *Biocompatibility and stability of disulfide-crosslinked hyaluronan films*. *Biomaterials* (2005), 26(23), 4737-4746 describe la preparación de películas de ácido hialurónico modificado con tiol, donde la reticulación, o formación del puente de disulfuro, se logra por reacción con peróxido de hidrógeno 0,3%. El documento WO 2008/077172 describe un proceso, donde el ácido hialurónico que comprende un grupo tiol se disuelve en tampón fosfato, parcialmente reticulado mediante un óxido, y se utiliza para mejorar el crecimiento del tejido cicatricial.

La reticulación se puede conseguir también por medio de un agente de reticulación, por ejemplo divinilsulfona (WO 2006/056204), aldehídos (EE.UU. 4.713.448) o compuestos epoxi polivalentes (EP 0161887). El documento KR 2008062092 describe la preparación de hilo por el procedimiento del hilado en húmedo, donde el ácido hialurónico o su derivado se disuelve en una mezcla de dimetilsulfóxido y agua, y se hilan en un hilo en una solución de coagulación (etanol y *N,N*-dimetilformamida (DMF)). Este hilo es después reticulado, sólo en su superficie, según los autores. También en este caso, las propiedades biológicas del ácido hialurónico se modifican de esta manera, además, es muy incómodo usar la DMF, ya que una impureza residual eventual de los mismos influye enormemente en la viabilidad de la celda.

El documento japonés JP 2007262595 describe la preparación de un gel mediante la mezcla de ácido hialurónico, agente de reticulación (glutaraldehído) y catalizador (HCl), que es hilado mediante una técnica de extrusión.

Otra posibilidad es la de crear una fibra "híbrida" que consiste en un polímero aniónico, el ácido hialurónico, y un polímero con carácter catiónico. Por ejemplo la publicación Jou Chi-Hsiung et al., *Journal of Applied Polymer Science* (2007), 104(1), 220-225 describe fibras de PET que se injertan mediante ácido acrílico, a continuación, se injertan mediante quitosano por medio de esterificación, y después se revisten con ácido hialurónico. El documento WO 2007006403 describe la preparación de fibras a partir de derivados del ácido hialurónico y gelano. La publicación de Yamane Shintaro et al., *Biomaterials* (2004), volumen de fecha 2005, 26(6), 611-619, describe la preparación de fibras híbridas de quitosano/ácido hialurónico. Además, el artículo de Funakoshi, Tadao et al., *Journal of Biomedical Materials Research, Parte A* (2005), 74A(3), 338-346, establece que las fibras de quitosano/hialuronato tienen mejores propiedades mecánicas. El documento coreano KR 2007118730 describe la preparación de nanofibras por electrohilado de quitosano, que están impregnadas con ácido hialurónico.

Además, la patente de Estados Unidos 2002026039 describe la preparación de hilo por extrusión de ésteres de ácido hialurónico en combinación con otros polímeros biocompatibles, tal como PTFE, ácido poliglicólico, ácido poliláctico y similares.

El documento japonés JP 02014019 describe la preparación de microfibras por pulverización a través de una boquilla, donde 0,7% de ácido hialurónico, 0,7% de hidroxiapatito, y 98,6% de agua se mezclan juntos, y de esta mezcla se prepara una fibra de aproximadamente 10 μm de diámetro.

Todos estos procesos tienen la desventaja de que se modifica la estructura del ácido hialurónico, por lo que las propiedades de los mismos también se modifican, incluidas las propiedades biológicas. Es decir, que es la transformación química del grupo carboxilo la que, como se ha indicado anteriormente, modifica la afinidad de la enzima hialuronidasa hacia el hialuronato (S.P. Zhong et al., *Biodegradation of hyaluronic acid derivatives by hyaluronidase*, *Biomaterials* 1994, 15(5), 359-365; Eun Ju Oh et al., *Target specific and long-acting delivery of protein, peptide, and nucleotide therapeutics using hyaluronic acid derivatives*, *Journal of Controlled Release*, 141(2010), 2-12). Generalmente, sin embargo si es modificado el ácido hialurónico (AH), puede cambiar su afinidad con todos los receptores y enzimas que reaccionan con AH en un tejido. Así, por ejemplo estas modificaciones del AH también pueden influir en el reconocimiento del AH por las células (es decir, las interacciones del AH y el receptor CD44, RHAMM y otros). En la siguiente publicación, las interacciones del AH y CD44 se describen por

medio de RMN. De este documento se puede observar que los grupos COOH y N-acetilo desempeñan un papel en el reconocimiento del AH por medio de CD44 (Suneale Banerji et al., Structures of the Cd44-hyaluronan complex provide insight into a fundamental carbohydrate protein interaction, NATURE STRUCTURAL & MOLECULAR BIOLOGY 14(3) (2007), 234-239).

5 Existe también un estudio (Xuefen Wang et al., Polymer 46(13), 4853-4867, 2005), donde se prepara una membrana de ácido hialurónico compuesta de nanofibras por un procedimiento de "electrohilado asistido por soplado". La membrana formada se sumerge en un baño que comprende etanol/HCl/H₂O a 4 °C durante 1 a 2 días, y esta membrana es resistente al agua durante un periodo de aproximadamente una semana. Basándose en los resultados de la espectroscopia IR, los autores atribuyen esta resistencia a la formación de otros enlaces de hidrógeno internos que conducen a la reticulación. Se ha indicado antes, en base a varias mediciones físicas, que la disminución de pH de las soluciones de ácido hialurónico conduce a la formación de una doble hélice (por ejemplo, el trabajo: Hofmann H, Schmut O., Albrecht von Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology (1976), 198(1), 95-100), Atkins E.D.T. et al., Biochemical Journal (1971), 125(4), 92).

15 El documento japonés JP 2010138276 A describe la preparación de una hebra elemental de ácido hialurónico sin el uso de ningún agente de reticulación, donde el proceso comprende poner en contacto una solución de ácido hialurónico con un líquido deshidratante que forma una membrana en la interfaz de estos dos líquidos, donde el "estirado" de esta membrana se lleva a cabo posteriormente formando una hebra elemental. Por desgracia, este documento no refiere si la hebra es procesable por técnicas textiles corrientes.

20 La incorporación de cationes polivalentes (tales como Cu²⁺, Fe³⁺, Cr³⁺, y similares) en el ácido hialurónico conduce a la denominada reticulación del ácido hialurónico causada por la formación de enlaces entre los grupos carboxilo del ácido hialurónico y el catión metálico polivalente. Dependiendo del nivel de reticulación (la reticulación del 100%, por ejemplo en el caso de catión Fe³⁺ significa que un catión Fe³⁺ está unido a tres grupos carboxilo, donde cada uno de ellos procede de una unidad de disacárido de ácido hialurónico y donde todos los grupos carboxilo del ácido hialurónico están unidos al metal), la viscosidad de las disoluciones acuosas del ácido hialurónico modificado de esta manera se incrementa hasta la formación de geles (J. W. Kuo, Practical aspects of Hyaluronan Based Medical Products, Boston, Massachusetts, EE.UU., publicado en 2006 por CRC Press, Taylor & Francis Group). Es bastante obvio que el ácido hialurónico actúa como un ligando polidentado (aparte de los grupos carboxilo, comprende también grupos hidroxilo y grupos acetamida) por lo que también forma los compuestos metálicos complejos con metales de transición. Una situación muy interesante puede aparecer en el caso de un catión zinc, ya que el zinc no es un metal de transición, por lo que su capacidad para formar compuestos metálicos complejos es menos característica hacia la mayoría de los aniones que, por ejemplo, en el caso del cobre. Por el contrario, muestra tendencia a enlazar iones hidroxilo redundantes. El cobalto es otro metal muy interesante. Es un metal de transición, donde una gran mayoría de los compuestos de cobalto deriva de cobalto bivalente y una mayoría de los compuestos complejos deriva de cobalto trivalente. Las sales hidratadas (por ejemplo COCl₂·6H₂O, Co(NO₃)₂·6H₂O, Co(SO₄)₂·7H₂O, Co(CH₃COO)₂·4H₂O) son bien solubles en agua. Pero, en sentido estricto, los compuestos hidratados no están involucrados como sales elementales sino como acuosales, es decir, compuestos de coordinación. Las soluciones amónicas de sales cobaltosas (II) también tienden a oxidarse hasta sales cobálticas (III), donde ahora la oxidación continúa ya con el oxígeno del aire. El catión cobáltico forma finalmente compuestos metálicos complejos muy estables con ligandos polidentados (Remy H., Anorganická chemie II., SNTL Praga 1971).

40 Hasta ahora no se ha conocido una fibra fabricada de ácido hialurónico puro o su compuesto metálico farmacéuticamente aceptables (sales, complejos y similares) (de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, cúpricas, de manganeso, zinc, crómicas, férricas, ferrosas, cobálticas, cobaltosas, o mezclas de estos cationes) que tenga las propiedades de una fibra textil, es decir, la fibra de la que puede prepararse una tela o un tejido de punto. El documento WO 2009/050389 describe la preparación de un hilo por el procedimiento del hilado en húmedo donde este hilo comprende ácido hialurónico en la forma ácida, ácido acético y agua, y es parcialmente soluble en agua. La preparación de la fibra consta de las siguientes etapas: a) preparar una solución acuosa de ácido hialurónico o su sal, preferiblemente sal de sodio, donde la concentración de ácido hialurónico es mayor que 0,8%, preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 2% en peso; b) extruir la solución a través de una boquilla hasta el baño de hilado; c) formar la fibra en el baño que está constituido por ácido acético y agua, donde la concentración de ácido acético es mayor que 80%, preferiblemente 90%, más preferiblemente 99%. El hilo obtenido tiene un diámetro mayor que 100 µm. Los autores de este documento indican que las fibras preparadas según su proceso pueden ser utilizadas tanto para telas tejidas como no tejidas. De hecho, no son utilizables para preparar telas o tejidos de punto debido a su baja resistencia (según el ejemplo comparativo 10, la ruptura se produce a una carga de aproximadamente 67 MPa), por lo que sólo se pueden usar para preparar textiles no tejidos. Las fibras textiles preparadas mediante procedimientos estándar tienen una resistencia dentro de los siguientes intervalos: fibras de celulosa: 1,8 a 2,7 cN·dtex⁻¹; fibras sintéticas 4 cN·dtex⁻¹; coeficiente de variación hasta 10%.

60 La presente invención elimina así esta ausencia de fibras de hialuronano tenaces en el mercado, destinadas a la preparación de telas tejidas y de tejidos de punto por medio de procesos textiles corrientes: tejiendo, tricotando, trabajo de encaje de bolillos, tanto manual como mecánico, preparación de textiles no tejidos, especialmente mediante refuerzo de lana, por ejemplo, la perforación con agujas.

La resistencia de bucle (nudo) de la fibra debería ser de aproximadamente 80% de la resistencia de la fibra sin

deformarse. Esto es especialmente importante para tejer, tricotar y en el trabajo de encaje de bolillos. Para telas no tejidas, la resistencia de bucle de la fibra no es crucial.

Compendio de la invención

5 El objeto de la invención es el procedimiento para preparar fibras basadas en ácido hialurónico y/o sus compuestos metálicos, donde la materia objeto de dicho procedimiento consiste en que se prepara la solución de hilado que comprende ácido hialurónico y/o su compuesto metálico y después es hilada en el baño de coagulación (precipitación) que comprende un alcohol y un ácido, a continuación, la fibra se lava y después de lavar, es secada.

10 El procedimiento según la invención se lleva a cabo de la siguiente manera: primero se prepara una solución acuosa de hilado de ácido hialurónico y/o compuesto metálico del ácido hialurónico que comprende 0,001 a 10 N de una base y 0,01 y 8% en peso de ácido hialurónico y/o su compuesto metálico; después la solución es hilada mediante una boquilla hasta el baño de coagulación que comprende 1 a 99% en peso de alcohol, 1 a 99% en peso de ácido y no más de 10% en peso de agua, a continuación, la fibra se lava con alcohol y se seca.

Preferiblemente, después del hilado en el baño de coagulación, puede llevarse a cabo al menos una etapa seleccionada del grupo que comprende la maduración de la fibra en el baño de coagulación y el estirado de la fibra.

15 La solución de hilado según una realización de la invención comprende ácido hialurónico y/o su compuesto metálico y una base seleccionada del grupo que comprende LiOH, NaOH, KOH, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, LiHCO₃, NaHCO₃ y KHCO₃, el baño de coagulación comprende un alcohol seleccionado del grupo que comprende metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol, y un ácido seleccionado del grupo que comprende ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, o su mezcla, el lavado se lleva a cabo por inmersión en un baño de alcohol o por lavado con un alcohol, donde el alcohol se selecciona del grupo que comprende metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol, y el secado se lleva a cabo dejando reposar al aire o en atmósfera de nitrógeno o de CO₂ durante entre 1 hora y 5 días a la temperatura de 20 a 80 °C. La solución de hilado se puede preparar en atmósfera ambiente o más preferiblemente bajo atmósfera inerte, por ejemplo nitrógeno o argón. El procedimiento de preparación de la solución de hilado es, preferiblemente, el siguiente: primero se prepara una solución de una base de concentración 0,001 a 10 N, y a esta solución se añade poco a poco, mientras se mezcla, ácido hialurónico y/o su compuesto metálico, de modo que se forma la solución de concentración 0,01 a 8% en peso de ácido hialurónico y/o su compuesto metálico, y de modo que la cantidad total de metales de transición en la solución no sea mayor de 10 mg por 1 kg de hialuronato, y la solución final se agita durante entre 20 minutos y 10 horas a la temperatura de 18 a 35 °C hasta que se forma una solución homogénea.

30 La cantidad total de metales de transición (Fe²⁺, Fe³⁺, Co²⁺, Co³⁺, Cu²⁺ y Cr³⁺) en la solución de hilado es de 10 mg por 1 kg de hialuronato, ya que estos iones polivalentes, cuando están en mayor concentración, pueden reticular el ácido hialurónico (hialuronato) en un gel que no puede ser hilado.

35 El ácido hialurónico y/o su compuesto metálico inicial (Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cr³⁺, Mn²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, Co²⁺, Co³⁺, Cu²⁺, Zn²⁺) tiene un peso molecular en el intervalo de 100 kDa a 3 MDa (determinado por el procedimiento habitual SEC-MALLS, cromatografía de exclusión por tamaño acoplada a una dispersión de luz láserica multiangular, este procedimiento está bien descrito, por ejemplo, en la publicación Bezáková, Z. et al., Effect of microwave irradiation on the molecular and structural properties of hyaluronan. Carbohydrate Polymers 2008, 73, (4), 640-646).

40 En otra realización, la solución de hilado puede comprender además una sal metálica. Cualquier cantidad de la sal metálica se puede añadir hasta la máxima cantidad soluble en dicha solución, mientras la cantidad de un metal de transición puede ser como máximo de 10 mg/1 kg de la cantidad total de ácido hialurónico y su compuesto metálico para evitar la reticulación del hialuronato que da como resultado la formación de un gel que no puede ser hilado. Una sal adecuada puede ser una sal metálica que sea soluble en agua en condiciones neutras o alcalinas, preferiblemente una sal que comprenda cationes metálicos seleccionados del grupo que comprende Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cr³⁺, Mn²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, Co²⁺, Co³⁺, Cu²⁺, Zn²⁺ y mezclas de los mismos. Las sales metálicas se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, acetatos, formiatos, cloruros, sulfatos, fluoruros, nitratos, e hidratos de estas sales. En esta realización de la invención, la solución de hilado se prepara preferiblemente en la siguiente forma: primero se prepara la solución de una base seleccionada del grupo que comprende LiOH, NaOH, KOH, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, LiHCO₃, NaHCO₃ y KHCO₃, con la concentración de la base de 0,001 a 10 N, y a esta solución se añade poco a poco, mientras se mezcla, ácido hialurónico y/o su compuesto metálico, de modo que se forma una solución de concentración 0,01 a 8% en peso de ácido hialurónico y/o su compuesto metálico. A continuación, a esta solución se añade una sal metálica de manera que la cantidad total de metales de transición no sea mayor de 10 mg por 1 kg de hialuronato, formando una solución de un compuesto que comprende ácido hialurónico e iones metálicos, que se agita a continuación durante 20 minutos y 10 horas a la temperatura de 18 a 35 °C hasta que se forma una solución homogénea adecuada para el hilado. Esta solución se puede preparar en atmósfera ambiente o más preferiblemente en atmósfera inerte, por ejemplo, de nitrógeno o argón. Preferiblemente, una fibra se deja reposar en el baño de coagulación después de haber sido hilada. Preferiblemente, la fibra se estira después de hilar o se deja reposar en el baño de coagulación.

La expresión "compuesto que comprende ácido hialurónico e iones metálicos", como se usa en la presente memoria,

comprende cualquier compuesto que comprenda ácido hialurónico e iones metálicos o no metálicos, que incluyen sales y compuestos metálicos complejos. La naturaleza del enlace entre el ión metálico y el ácido hialurónico depende del metal, normalmente es un enlace iónico, un enlace covalente (iónico-covalente) o un enlace covalente coordinado. Dicho término incluye también compuestos que comprenden iones de más de un metal. Los metales se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, cobre, manganeso, zinc, cromo, hierro y cobalto.

En otra realización, el baño de coagulación puede comprender además una o más sales metálicas. Una sal adecuada puede ser una sal metálica soluble en el baño de coagulación, preferiblemente una sal que comprende cationes metálicos seleccionados del grupo que comprende Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cr^{3+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} y mezclas de los mismos. Las sales metálicas se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, acetatos, formiatos, cloruros, sulfatos, fluoruros, nitratos, e hidratos de estas sales, dentro de la concentración de 0,01 a 10 N. En una realización preferida, el baño de coagulación contiene una solución del metal(s) (por ejemplo, Ca^{2+}) en la mezcla de 5 a 95% en peso de alcohol, de 5 a 95% en peso de ácido, y como máximo 10% en peso de agua. En otra realización, la fibra lavada o la fibra lavada y secada, estirada o, preferiblemente, no estirada basada en ácido hialurónico y/o su compuesto metálico, se puede sumergir en un "baño de metalización" que comprende una sal de un metal polivalente Mn^{2+} , Ca^{2+} , Cr^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} y mezclas de los mismos, de una concentración de $5 \cdot 10^{-5}$ a $1 \cdot 10^{-2}$ M, 1 a 99% en peso de alcohol, 1 a 99% en peso de un ácido seleccionado del grupo que comprende ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o una mezcla de los mismos, y como máximo 10% en peso de agua; o una sal de un metal polivalente Mn^{2+} , Ca^{2+} , Cr^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} y mezclas de los mismos, de la concentración de $5 \cdot 10^{-5}$ de $1 \cdot 10^{-1}$ M, 1 a 99% en peso de alcohol, y como máximo 10% en peso de agua, y, finalmente, una base seleccionada del grupo que comprende LiOH , NaOH , KOH , Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , LiHCO_3 , NaHCO_3 y KHCO_3 de la concentración de $5 \cdot 10^{-5}$ a 1 N. Como una sal de un metal polivalente (Mn^{2+} , Ca^{2+} , Cr^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+}), se indican los acetatos, formiatos, cloruros, sulfatos, fluoruros, nitratos, e hidratos de estas sales. El proceso es el siguiente: la fibra lavada o la fibra lavada y secada, estirada o, preferiblemente, no estirada, basada en ácido hialurónico y/o su compuesto metálico se introduce en un baño de metalización, que permite la incorporación de otros metales en la fibra, después la fibra se lava y se seca. La fibra se deja en el baño de metalización durante 20 minutos a 21 días.

En otra realización, la solución de hilado puede comprender de 0,001 a 10 N de base, 0,01 a 8% en peso de ácido hialurónico y/o su compuesto metálico, y compuestos que provienen de fibras de ácido hialurónico ya preparadas, disueltas en el baño de hilado que comprende un metal seleccionado del grupo constituido por Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , donde la cantidad de metales de transición en el baño de hilado no es mayor de 10 mg por 1 kg de hialuronano totalmente introducido, ya que estos iones polivalentes pueden, a una mayor concentración, reticular el ácido hialurónico hasta un gel que no puede ser hilado.

En esta realización de la invención, la solución de hilado se prepara preferiblemente de la siguiente manera: primero se prepara la solución de una base seleccionada del grupo que comprende LiOH , NaOH , KOH , Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , LiHCO_3 , NaHCO_3 y KHCO_3 , de concentración de base 0,001 a 10 N, y a esta solución se añade poco a poco el compuesto que comprende ácido hialurónico e iones metálicos y/o ácido hialurónico y/o su compuesto metálico, es decir, las fibras, ya preparadas, de ácido hialurónico con contenido metálico, de modo que se forma una solución de concentración 0,01 a 8% en peso de compuesto que comprende ácido hialurónico e iones metálicos y/o ácido hialurónico y/o sus compuestos metálicos, donde el contenido de metales de transición es como máximo de 10 mg por 1 kg de hialuronato. La solución se agita durante entre 20 minutos y 10 horas a la temperatura de 18 a 35 °C hasta que se forma una solución homogénea adecuada para hilar. Esta solución se puede preparar en atmósfera ambiente o más preferiblemente en atmósfera inerte, por ejemplo, de nitrógeno o argón. Preferiblemente, la fibra se deja en el baño de coagulación después de haber sido hilada. Preferiblemente, la fibra es estirada después de hilar o se deja en el baño de coagulación.

El ácido hialurónico (AH), como otros polisacáridos, no funde, pero puede utilizarse con éxito el hilado en húmedo y en seco-húmedo, donde la solución de ácido hialurónico y/o su compuesto metálico se extruye a través de varios tipos de una boquilla (boquilla circular o boquilla de ranura o una boquilla de varias secciones transversales: en forma de estrella, triángulo esférico, y similares) directamente en un no disolvente (baño de coagulación) donde se forma la fibra. Los autores de la invención han encontrado que cuando una sal de ácido hialurónico o su forma ácida se disuelve en agua en presencia de una base, se forma una solución alcalina de hialuronato, y su viscosidad aparente depende del peso molecular (P.M.) del hialuronato disuelto y este valor depende en gran medida del tiempo de reposo de esta solución. Dejar reposar esta solución durante un tiempo causa poco a poco la descomposición de las moléculas de hialuronato y, de ese modo, se forma una solución con menor viscosidad, que se puede extruir a través de la boquilla hasta el baño de coagulación (de hilado), donde se forma la denominada fibra no estirada. Sin embargo, el hecho más importante en relación con la preparación de fibras resistentes (tenaces) es que, al esfuerzo tangencial (presión tangencial) que corresponde a la velocidad de cizalla de 1000 s^{-1} los valores de viscosidad aparente de las soluciones que se han dejado reposar durante diferentes tiempos son casi las mismas (de aproximadamente 0,54 Pa·s a la temperatura de 20 °C). Esto significa que, en la disposición mecánica adecuada, el hialuronano de alto peso molecular también puede ser hilado.

Como el baño de coagulación es ácido, la sal alcalina del ácido hialurónico se transforma en una forma ácida (HA-

COOMe → HA-COOH), y durante el reposo de la fibra en este baño, se forma poco a poco un conjunto de enlaces de hidrógeno, que transforman el grupo carboxilo "libre" en un grupo carboxilo que participa en este sistema de enlaces de H, y, por ello, la resistencia al agua, es decir, la insolubilidad, de la fibra formada aumenta poco a poco, y aumenta la resistencia de esta fibra.

5 La presencia del alcohol en el baño de coagulación es esencial, ya que en su concentración apropiada, la fibra no flota sobre la superficie del baño, sino que se hunde hasta el fondo y no se pega entre sí. Los autores de la invención han encontrado que la presencia de alcohol en el baño de coagulación influye también fundamentalmente en la forma de la molécula de ácido hialurónico y, por lo tanto, en la resistencia de la fibra. En el baño de coagulación que comprende ácido acético, agua y alcohol, las moléculas de ácido hialurónico muestran una difusión
10 distintivamente más baja que en el baño que consiste solamente en ácido acético y agua. La menor difusión (el menor coeficiente de difusión) es originada presumiblemente por un aumento del diámetro hidrodinámico de la molécula. Mientras que en ácido acético y agua, la molécula se "envuelve" en sí misma en un glóbulo, por el contrario, la presencia de alcohol hace que la molécula mantenga una forma de hélice lineal, de la que puede formarse más fácilmente una fibra continua, y que la fibra tenga una resistencia sustancialmente mayor.

15 La solución preparada de hialuronano es hilada preferiblemente mediante una boquilla con un diámetro de 0,05 a 1,6 mm en forma de un monofilamento, o mediante una boquilla con más salidas en el baño de coagulación. Cuando se utiliza el hilado mediante una boquilla con más salidas, se obtiene un cable de seda, que comprende de 2 a 50 fibras primarias.

20 Un procedimiento especialmente bien comprobado es el denominado hilado "por gravedad" donde la boquilla de hilado se coloca verticalmente, y la fibra que se está formando se forma y se estira por gravedad sin ningún esfuerzo en el baño de hilado, a lo largo de una línea de 1 a 5 m. La fibra que se forma puede ponerse libremente en la parte inferior del eje de hilado o puede ser enrollada en una bobina apropiada. El tiempo de retraso de la fibra que se está formando en el baño de coagulación es de 1 s a 48 horas.

25 También es posible el hilado en húmedo-seco, donde el paso del aire antes de que la solución que es hilada entre en el baño de coagulación (de hilado) es 1-200 mm.

30 Ácido orgánico o inorgánico o mezclas de los mismos se pueden utilizar como ácido. El ácido orgánico se selecciona preferiblemente del grupo que comprende ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, y sus mezclas. El ácido inorgánico es, preferiblemente, el ácido fosfórico. El alcohol se selecciona, preferiblemente, del grupo que comprende metanol, etanol, propan-1-ol y propan-2-ol, y mezclas de los mismos. La temperatura del baño de coagulación es de 18 a 30 °C.

35 Si es necesario, la fibra se puede estirar con la relación de estirado de 1,1 a 7 durante la coagulación en el baño de coagulación o después de la coagulación. La proporción de estirado es la relación entre la longitud de la fibra estirada y no estirada. Preferiblemente, la fibra se estira cuando está ligeramente seca, parcialmente seca. El estirado de la fibra es un proceso donde la fibra se deforma (se estira) a lo largo del eje longitudinal de la fibra. La longitud de la fibra aumenta, su diámetro disminuye, y aumenta su finura. Debido a la orientación de las macromoléculas y de las formaciones sub-moleculares, y debido al incremento de la parte cristalina los parámetros mecánicos de la fibra mejoran, su resistencia aumenta, y su ductilidad disminuye. También, durante el proceso de estirado, la modificación cristalina menos estable puede transformarse en una modificación estable.

40 Durante el secado de la fibra, el agua de la fibra se elimina y sólo queda el agua directamente incorporada en su estructura molecular. La fibra estirada o no estirada se introduce directamente en alcohol, o bien se lava con alcohol o se introduce en un baño de alcohol, donde el alcohol es preferiblemente metanol, etanol, propan-1-ol, o propan-2-ol, que retira el agua de la fibra, en consecuencia, sólo queda el agua ligada a la estructura interna del ácido hialurónico. El baño de alcohol comprende de 5 a 100 g de alcohol por 1 g de una fibra, y la temperatura del baño puede ser desde 20 °C hasta la temperatura de ebullición del alcohol utilizado. Después se sigue con el bobinado de la fibra y el secado. El secado de la fibra puede llevarse a cabo por simple reposo al aire o en atmósfera inerte de nitrógeno o CO₂ durante entre 1 hora y 5 días a la temperatura de 20 a 80 °C.

45 En la fibra final queda una cierta cantidad de los disolventes utilizados en el baño de coagulación y de secado (es decir, ácido y alcohol). Este contenido de disolventes residuales se puede definir dentro del intervalo de 0,2 a 5% en peso por medio de espectroscopía de RMN.

50 Además, los autores de la invención han encontrado por medio de su propia investigación que la fibra basada en ácido hialurónico representa polielectrolito aniónico en el que se pueden incorporar cationes polivalentes (Mn²⁺, Ca²⁺, Cr³⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, Co²⁺, Co³⁺, Cu²⁺, Zn²⁺), y que, bajo la influencia de estos cationes polivalentes, se puede transformar en la fibra que es menos soluble o incluso insoluble en agua (reticulación, saturación de todos los grupos carboxilo "libres").

55 Además, el objeto de la invención es una fibra que consiste en ácido hialurónico y/o al menos un compuesto que comprende ácido hialurónico e ion metálico, donde la fibra puede comprender finalmente compuestos metálicos que provienen del proceso de fabricación, preparable por el procedimiento según la presente invención, que tiene las propiedades de una fibra textil, lo que significa que pueden fabricarse textiles a partir de esta fibra, tejiendo,

5 tricotando o mediante un trabajo de encaje de bolillos. La fibra está compuesta de ácido hialurónico y/o al menos un compuesto que comprende ácido hialurónico e iones metálicos, donde el peso molecular de las macromoléculas está dentro del intervalo de 100 kDa a 3 MDa (determinado por el procedimiento de la SEC-MALLS). Preferiblemente, el diámetro de la fibra (monofilamento, fibra primaria) es de 4 μm a 1 mm, la relación peso-longitud es de 0,1 a 30 g/1.000 m (0,1 a 30 tex), la resistencia a la tracción de 0,65 a 3 cN·dtex⁻¹ y la resistencia de bucle de 20 a 80% de la resistencia a la tracción. El objeto de la invención es también un cable de seda que comprende de 2 a 50 fibras primarias.

La cantidad máxima de los cationes metálicos en la fibra se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 1.

Ion metálico	Máxima cantidad en la fibra (5% en peso)
Li ⁺	1,80
Na ⁺	5,72
K ⁺	9,36
Mg ²⁺	3,11
Ca ²⁺	5,03
Mn ²⁺	6,77
Zn ²⁺	7,95
Fe ²⁺	6,87
Cu ²⁺	7,75
Co ²⁺	7,22
Cr ³⁺	4,38
Fe ³⁺	4,69
Co ³⁺	4,93

10 La fibra puede comprender finalmente un compuesto metálico que proviene del proceso de fabricación, tal como acetatos, formiatos, sulfatos, cloruros, fluoruros, nitratos, fosfatos, hidróxidos u óxidos de metales seleccionados del grupo que comprende litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, cobre, manganeso, zinc, cromo, hierro y cobalto. Estos compuestos pueden interaccionar débil o fuertemente con el ácido hialurónico. En el caso de zinc, la fibra también puede comprender cincatos como sales metálicas.

15 Otro objeto de la invención es el uso de la fibra según la invención para preparar textiles tejidos y no tejidos.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 ilustra una fibra de ácido hialurónico estirada preparada según el ejemplo 4.

La Fig. 2 ilustra un tejido de punto preparado a partir de una fibra de ácido hialurónico (ejemplo 4).

20 La Fig. 3 ilustra un tejido preparado a partir de una fibra de ácido hialurónico (ejemplo 4).

La Fig. 4 ilustra una fibra fabricada según la foto de SEM del ejemplo 6.

Realizaciones preferidas de la invención

Las fotos de las fibras se hicieron en un microscopio Tescan VEGA II LSU (Tescan, Brno). Este microscopio utiliza un cátodo de wolframio, y la resolución máxima es de 3 nm. Los parámetros de la medición fueron los siguientes:

potencial de aceleración del haz de electrones primarios, 5 kV; distancia de trabajo (WD), 4-5 mm; presión en la cámara, alto vacío; régimen de formación de imágenes, electrones secundarios.

5 Las fibras se adhieren en un blanco de adherencia de carbono y después son bombardeadas con oro. La capa de oro sobre la muestra: aprox. 15 nm, la máquina de pulverización: SC7620 Mini Sputter Coater (Quorum Technologies, Reino Unido).

Los espectros de IR se midieron en el aparato de FTIR-8400S de la empresa SHIMADZU. Las muestras se midieron en el formato de cápsulas de KBr.

La resistencia a la tracción de las fibras se midió en el dinamómetro Instron 5500R (empresa Instron).

La resistencia de bucle de las fibras se midió en el dinamómetro Instron 5500R (empresa Instron).

10 El peso molecular del ácido hialurónico, o hialuronanos, se midió por medio de HPLC de la empresa Shimadzu, que se complementa con el detector de dispersión de luz miniDAWN de Watt Technologies (el procedimiento denominado SEC-MALLS).

La viscosidad aparente se midió en el reómetro ARG2 de TA Instruments. Se utilizó el sistema de medición de un cono (40 mm/1°)-placa. Los parámetros del cono: el primero, el diámetro; el segundo, el ángulo de ahogado.

15 Los espectros de RMN de difusión o las muestras de RMN líquidas se analizaron por medio del aparato Bruker Avance® III de 500 MHz funcionando a la frecuencia de protones de 500,25 MHz y equipado con una sonda de banda ancha Bruker BBFO de 5 mm. El análisis y el procesado de los espectros se hicieron en el programa de Topspin 2.1 (Bruker Biospin). Todos los espectros se obtuvieron sin rotación a la temperatura de 25 °C. Los espectros de RMN de difusión (Espectroscopia ordenada por difusión, DOSY) se midieron por medio de frecuencia de pulso con eco estimulado y gradientes bipolares. Se acumularon 32 exploraciones utilizando un pulso de seno formado de 2,5 ms de longitud (es decir, 5 ms para el par de pulsos bipolares) dentro del intervalo de 0,674 a 32,030 Gcm⁻¹ en 24 incrementos con el tiempo de difusión de 1.000-1.600 ms y 16K de tiempo de dominio de puntos de datos. El procesado se realizó multiplicando los datos por el factor de extensión de línea de 1 Hz, suprimiendo los picos aparentes por el factor de 4, y ajustando el número de interacción máxima a 100, el factor de sensibilidad del ruido a 2, y el número de componentes a 1.

20

25

Ejemplo 1

Bajo una atmósfera inerte (helio, nitrógeno), con intensa agitación, 6 gramos de hialuronato de sodio (CPN s.r.o., Dolni Dobrouč, República Checa) con un peso molecular de 1,7 MDa (determinado por el procedimiento de la SEC-MALLS) se disolvieron en 94 g de agua, con la adición de 0,64 g de NaOH, hasta que se obtuvo una solución viscosa homogénea que fluía bien. Esta solución fue hilada a través de una boquilla industrial utilizada, por ejemplo, para hilar la solución de xantogenato de celulosa. La boquilla tiene 24 salidas de 0,2 mm de diámetro. Se llevó a cabo el hilado en húmedo. Como baño de precipitación (de coagulación, de hilado), se utilizó la mezcla de 700 ml de etanol p.a. y 300 ml de ácido fórmico de 98% de pureza. Se obtuvo una fibra no estirada que, después de 40 minutos de reposo en el baño de coagulación, fue estirada un 50% y se lavó con metanol. Se obtuvo un cable de seda, con 24 fibras elementales de 22,5 µm de diámetro.

30

35

Ejemplo 2

Bajo atmósfera de aire, con intensa agitación, 6 gramos de hialuronato de sodio (CPN s.r.o., Dolni Dobrouč, República Checa) con un peso molecular de 1,7 MDa (determinado por el procedimiento de la SEC-MALLS) se disolvieron en 94 g de agua con la adición de 0,51 g de NaOH, hasta que se obtuvo una solución viscosa homogénea que fluía bien adecuada para el hilado. Esta solución fue hilada por el procedimiento de hilado en húmedo con una boquilla con un diámetro de 0,4 mm en el baño de coagulación que consistía en: 650 ml de metanol p.s. y 350 ml de ácido fórmico de 98% de pureza. El caudal de la solución de hilado a través de la boquilla era de 6 cm³·min⁻¹. Se obtuvo una fibra no estirada y, después de 40 minutos de reposo en el baño de coagulación, una parte de la misma fue estirada un 50% y después se lavó con metanol, de una manera similar a la fibra no estirada. Se obtuvo un monofilamento (una fibra individual elemental) y su resistencia, en el caso del estirado, era de 1,635 mN·dtex⁻¹ y la ductilidad del 8% después de acondicionar a la humedad relativa del 65%, en comparación con la fibra no estirada con una resistencia de 0,588 mN·dtex⁻¹ y una ductilidad del 24% después de acondicionar en las mismas condiciones.

40

45

Ejemplo 3

50 Bajo atmósfera de aire, con intensa agitación, 6 gramos de hialuronato de sodio (CPN s.r.o., Dolni Dobrouč, República Checa) con un peso molecular de 1,7 MDa (determinado por el procedimiento de la SEC-MALLS) se disolvieron en 94 g de agua con la adición de 0,51 g de NaOH, hasta que se obtuvo una solución viscosa homogénea que fluía bien adecuada para el hilado. Esta solución fue hilada por el procedimiento de hilado en húmedo con una boquilla con un diámetro de 0,4 mm en un baño de coagulación que consistía en: 700 ml de metanol p.s. y 300 ml de ácido fórmico de 98% de pureza. Se obtuvo una fibra no estirada. Una parte de esta fibra

55

fue estirada un 70% después de 15 minutos de reposo, la segunda parte de la fibra fue estirada un 70% después de reposar en el baño de coagulación durante 40 min. La muestra que se dejó en el baño durante 40 min muestra una resistencia de $1,647 \text{ cN-dtex}^{-1}$ (a una humedad relativa del 65%) y una ductilidad del 8%, en comparación con la muestra que se deja reposar durante 15 minutos solamente, donde se encontraron una resistencia de $0,945 \text{ cN-dtex}^{-1}$ y una ductilidad del 7%.

Ejemplo 4

Bajo atmósfera de aire, con intensa agitación, 6 gramos de hialuronato de sodio (CPN s.r.o., Dolni Dobrouč, República Checa) con un peso molecular de 1,7 MDa (determinado por el procedimiento de la SEC-MALLS) se disolvieron en 94 g de agua con la adición 0,64 g de NaOH, hasta que se obtuvo una solución viscosa homogénea que fluía bien adecuada para el hilado. Esta solución fue hilada por el procedimiento de hilado en húmedo con una boquilla con un diámetro de 0,4 mm en un baño de coagulación que consistía en: 700 ml de metanol p.s. y 300 ml de ácido fórmico de 98% de pureza. La trayectoria del rayo de la solución que es hilada pasando a través del aire antes de la entrada en el baño de coagulación era de 1 cm. La fibra no estirada se deja en el baño de coagulación durante 15 horas, a continuación, la fibra fue estirada un 80%, se lavó con etanol y se secó. Se obtuvo un monofilamento de fibra con una resistencia de $2,829 \text{ cN-dtex}^{-1}$ y una ductilidad del 9% después de acondicionar a una humedad relativa del aire de 65%. A partir de la fibra obtenida de esta manera (Fig. 1), se prepararon el tejido de punto (Fig. 2) y la tela (Fig. 3).

Ejemplo 5

Bajo atmósfera de aire, con intensa agitación, 6 gramos de hialuronato de sodio (CPN s.r.o., Dolni Dobrouč, República Checa) con un peso molecular de 1,7 MDa (determinado por el procedimiento de la SEC-MALLS) se disolvieron en 94 g de agua con la adición de 0,51 g de NaOH, hasta que se obtuvo una solución viscosa homogénea que fluía bien adecuada para el hilado. Esta solución fue hilada por el procedimiento de hilado en húmedo con una boquilla con un diámetro de 0,4 mm en un baño de coagulación que consistía en: 600 ml de metanol p.a. y 300 ml de ácido de 98% de pureza y 100 g de cloruro de calcio anhidro. El caudal de la solución de hilado a través de la boquilla era de $6 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$. Se obtuvo una fibra no estirada que, después de 30 minutos de reposo en el baño de coagulación, fue estirada un 60% y después se lavó con metanol. Se obtuvo un monofilamento de la fibra, con una resistencia de $0,73 \text{ cN-dtex}^{-1}$ y una ductilidad de 3,4% después de acondicionar a una humedad relativa del 65%.

Ejemplo 6

En un vaso de precipitados de 50 ml se mezclaron 2 ml de solución acuosa de NaOH (preparada mediante la introducción de 6,4 g de lentejas de NaOH en 100 ml de agua) y 18 ml de H₂O (de pureza desmineralizada). En el mezclador magnético Heidolph se añadieron lentamente 1,6 g de hialuronato sódico (CPN s.r.o., Dolni Dobrouč, República Checa) con un peso molecular de 2,6 MDa (determinado por el procedimiento de la SEC-MALLS) con muy intensa agitación (1.400 rpm). Las revoluciones del agitador se redujeron poco a poco con la creciente viscosidad de la solución manteniendo la agitación de la solución. Esta solución en la que la concentración de hialuronato es de 7,4% se ha agitado durante 18 horas para asegurar una completa homogeneidad. Después se ha vertido en una jeringa de 20 ml que se ha dejado abierta durante un corto tiempo (unos pocos minutos) para eliminar las burbujas y después la jeringa se ha cerrado con un émbolo.

El baño de coagulación se preparó mezclando propan-2-ol y ácido acético del 98% en la proporción de 1:4 en volumen, y vertiendo esta mezcla en un cilindro graduado alto de 500 ml de volumen. La jeringa se colocó en una bomba lineal Nexus 5000 de la empresa Chemyx. Una manguera de 45 cm con el sistema Luer-lock se unió a la jeringa, y al extremo de la manguera se unió la aguja N NEEDLE (26/51/3) de Hamilton con un diámetro de boca de 0,26 mm. La aguja se sumergió en el baño, aproximadamente 5 cm bajo la superficie. Después, se inició el proceso de hilado. La fibra se deja caer a la parte inferior del cilindro graduado sobre la trayectoria de aproximadamente 35 cm (movimiento helicoidal), donde se almacena poco a poco. Durante este proceso, la fibra puede aglutinarse, pero después de retirarla del baño de coagulación, la fibra puede estar sin torcerse muy fácilmente. Después de terminar el proceso de hilado, el extremo de la fibra se captura y la fibra se retira del baño hasta un carrete perforado, donde se seca poco a poco y se evaporan los precipitantes volátiles.

La fibra resultante (Fig. 4) se compone de ácido hialurónico con un peso molecular de 170,5 kDa y una polidispersidad de 1,751 (determinado por el procedimiento de la SEC-MALLS). La resistencia de la fibra se midió en la máquina de ensayo a rotura Instron 3343.

Tabla 2. Resultados de la medida de la resistencia en la máquina de ensayo a rotura Instron 3343

Número de medida	Carga a rotura (N)	Deformación relativa hasta rotura por tracción (%)	Esfuerzo de rotura por tracción (MPa)	Módulo de Young (MPa)
------------------	-----------------------	---	--	--------------------------

ES 2 527 546 T3

1	1,549	49,949	136,918	4.818,308
2	1,657	45,044	146,511	4.789,980
3	1,623	43,578	143,541	4.789,634
4	1,664	31,743	147,131	4.525,190
5	1,661	36,183	146,873	4.387,297
6	1,626	52,971	143,807	4.928,441
7	1,691	47,089	149,539	4.926,704
8	1,695	38,702	149,899	4.601,137
9	1,584	49,432	140,030	5.107,897
10	1,599	67,298	141,383	4.985,042
11	1,539	54,573	136,109	4.920,572
12	1,581	62,878	139,778	4.933,848
13	1,742	48,667	154,026	5.128,864
14	1,652	40,321	146,068	4.932,798
15	1,722	43,583	152,226	5.161,790
Valor medio	1,639	47,467	144,923	4.862,500
Mediana	1,652	47,089	146,068	4.926,704
Coefficiente de variación	3,700	19,999	3,700	4.526,
Desviación Estándar	0,061	9,493	5,363	220,075

Ejemplo 7

Bajo atmósfera de aire, con intensa agitación, 6 gramos de hialuronato de sodio (CPN s.r.o., Dolni Dobrouč, República Checa) con un peso molecular de 1,7 MDa (determinado por el procedimiento de la SEC-MALLS) se disolvieron en 94 g de agua con la adición de 0,64 g de NaOH, hasta que se obtuvo una solución viscosa homogénea que fluía bien adecuada para el hilado. Esta solución fue hilada por el procedimiento de hilado en húmedo a través de una boquilla con un diámetro de 0,4 mm en un baño de coagulación de un volumen total de 250 ml. Después de 30 minutos, la fibra obtenida fue retirada del baño de coagulación, fue estirada aproximadamente un 30%, se lavó con metanol, y se secó.

Tabla 3 Propiedades mecánicas de las fibras

Longitud de la fibra 50 mm, la medida se repitió 7 veces, los valores citados son valores medios								
Ejemplo	Composición del baño de coagulación	Diámetro de la fibra (mm)	Finura (tex)	Carga (N)	Deformación por tracción (mm/mm)	Módulo de Young (gf/tex)	Resistencia (MPa)	Resistencia relativa (cN/dtex)
7.1	30% (vol.) de MeOH + 70% (vol.) de CH ₃ COOH	0,1544	27,82	2,26	0,07	276,45	121	0,813
7.2	30% (vol.) de 2-propanol + 70% (vol.) de	0,0897	12,50	1,70	0,11	286,59	269	1,36

	CH ₃ COOH							
7.3	30% (vol.) de EtOH + 70% (vol.) de CH ₃ COOH	0,1870	20,46	2,53	0,16	252,89	92,1	1,237
7.4 ^{*x}	90% (vol.) de CH ₃ COOH + 10% (vol.) de H ₂ O	0,1878	28,77	1,85	0,07	180,09	66,82	0,64
7.5 [*]	90% (vol.) de CH ₃ COOH + 10% (vol.) de EtOH	0,1923	32,05	2,81	0,09	240,63	96,8	0,8781
* Proceso de hilado en húmedo								
^x Procedimiento según el documento WO 2009/050389								

5 En el baño de coagulación se llevaron a cabo experimentos con diversos tipos de alcoholes. Como alcoholes se utilizaron metanol, glicol, 1,2-propanodiol, 2-propanol y etanol, y de éstos los más preferidos parecían ser metanol, etanol y 2-propanol, principalmente por razones técnicas (fácil retirada del baño, fibra sin torcerse, y otros). La tabla implica que la resistencia de la fibra se mejora gracias a la adición de alcohol en el baño de coagulación.

Ejemplo 8 (ejemplo comparativo)

10 En un vaso de precipitados de 50 ml se mezclaron 2 ml de una solución acuosa de NaOH (preparada mediante la adición de 6,4 g de lentejas de NaOH en 100 ml de agua) y 18 ml de H₂O (de pureza desmineralizada). En el mezclador magnético Heidolph se añadieron lentamente, con una agitación muy intensa (1.400 rpm), 1,6 g de hialuronato sódico (CPN s.r.o., Dolni Dobrouč, República Checa) con un peso molecular de 2,6 MDa (determinado por el procedimiento de la SEC-MALLS). Las revoluciones del agitador se redujeron poco a poco con el aumento de la viscosidad de la solución manteniendo la agitación de la solución. Esta solución, donde la concentración de hialuronato es de 7,4%, ha sido agitada durante 18 horas para asegurar una completa homogeneidad. Después se vierte en una jeringa de 20 ml que se deja abierta durante un corto tiempo (unos pocos minutos) para retirar las burbujas y después la jeringa se cierra con un émbolo.

15 El baño de coagulación se preparó según la descripción en la Tabla 4 en un cilindro graduado alto de 500 ml de volumen. La jeringa se colocó en una bomba lineal Nexus 5000 de la empresa Chemyx. Una manguera de 45 cm con el sistema Luer-lock se unió a la jeringa y la aguja N NEEDLE de Hamilton (26/51/3) con un diámetro de boca de 0,26 mm se unió al extremo de la manguera. La aguja se sumergió en el baño, aproximadamente 5 cm bajo la superficie. Los parámetros de la jeringa y la velocidad de alimentación se establecieron en la bomba. Después se inició el proceso de hilado. Los resultados de la influencia de los ácidos individuales se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4

Ejemplo	Composición del baño de coagulación	Propiedades
8.1	Ácido cítrico, solución saturada (1,3 kg/l)	La fibra formada mantiene su forma en el baño, se mantiene en la superficie, se tuerce. No mantiene su forma al aire.
8.2	Ácido cítrico, solución saturada + H ₂ O (3:1)	La fibra formada mantiene su forma en el baño, se mantiene en la superficie, se tuerce. A lo largo del tiempo se derrite y se disuelve
8.3	Ácido cítrico, solución saturada + H ₂ O (1:1)	Después del comienzo la fibra se forma muy mal, se mantiene en la superficie, se derrite muy rápidamente, se funde después de algún tiempo
8.4	HNO ₃ conc. (68%)	La fibra asciende, se tuerce, se aglomera y se funde poco a poco
8.5	HNO ₃ conc. + H ₂ O (3:1)	La fibra asciende, se tuerce, se aglomera y se funde poco a poco
8.6	HNO ₃ conc.+ H ₂ O (1:1)	La fibra asciende, se tuerce, se aglomera y se funde muy rápidamente
8.7	HCl conc. (36%)	La fibra se forma, sin embargo, después de salir por la boquilla mantiene su forma durante solo aproximadamente 2 cm y después se funde.
8.8	HCl conc.+ H ₂ O (3:1)	La fibra no se forma

8.9	HCl conc. + H ₂ O (1:1)	La fibra no se forma
8.10	H ₃ PO ₄ conc. (85%)	La fibra se forma y asciende, mantiene su forma, puede ser retirada del baño. La fibra muestra una baja resistencia; las propiedades mecánicas no se midieron.
8.11	H ₃ PO ₄ conc.+ H ₂ O (3:1)	La fibra se forma y asciende, mantiene su forma, puede ser retirada del baño. Las propiedades mecánicas son peores que en el caso del ácido no diluido.
8.12	H ₃ PO ₄ conc.+ H ₂ O (1:1)	La fibra se forma y asciende, mantiene su forma, puede ser retirada del baño. Las propiedades mecánicas son peores que en el caso del ácido no diluido.

Todas las relaciones de composiciones son relaciones en volumen. H₃PO₄ era del 85%, el HCl del 36% y el HNO₃ del 68%. El ácido cítrico se preparó como una solución saturada (1,3 kg/l de H₂O).

- 5 La tabla mencionada anteriormente implica que de todos los ácidos ensayados sólo el H₃PO₄ es adecuado, ya que permite la formación y el mantenimiento de la fibra, que puede posteriormente utilizarse para la fabricación de una tela no tejida. Además, es obvio que la presencia de agua en el baño de coagulación empeora el proceso de formación de la fibra.

Ejemplo 9

- 10 Bajo atmósfera de aire, con intensa agitación, 6 gramos de hialuronato de sodio (CPN s.r.o., Dolni Dobrouč, República Checa) con un peso molecular de 1,7 MDa (determinado por el procedimiento de la SEC-MALLS) se disolvieron en 94 g de agua con la adición de 0,51 g de NaOH, hasta que se obtuvo una solución viscosa homogénea que fluía bien adecuada para el hilado. Una hora después del comienzo de la agitación, esta solución preparada fue hilada por el procedimiento de hilado en húmedo en un aparato que permite el hilado de soluciones de alta viscosidad con una boquilla con un diámetro de 0,4 mm en un baño de coagulación que consistía en: 700 ml de metanol p.a. y 300 ml de ácido fórmico de 98% de pureza. Después de 30 minutos de reposo en el baño de coagulación, la fibra fue estirada en un 80%, la fibra estirada se lavó con metanol y se secó a 20 °C. La resistencia de esta fibra era de 1,94 cN/dtex y una ductilidad del 8% (a una humedad relativa del 65%).

Ejemplo 10

- 20 Bajo atmósfera de aire, con intensa agitación, 6 gramos de hialuronato sódico con un peso molecular de 1,7 MDa (determinado por el procedimiento de la SEC-MALLS) se disolvieron en 94 g de agua con la adición de 0,51 g de NaOH. Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron 0,1978 g de CaCl₂·2H₂O en 10 ml de agua destilada, y la agitación continuó hasta que se obtuvo una solución viscosa homogénea que fluía bien adecuada para el hilado. Esta solución fue hilada por el procedimiento de hilado en húmedo con una boquilla con un diámetro de 0,4 mm en un baño de coagulación que consistía en: 650 ml de metanol p.a. y 350 ml de ácido fórmico de 98% de pureza. El caudal de la solución de hilado a través de la boquilla era de 6 cm³ · min⁻¹. Se obtuvo una fibra no estirada que, después de 40 minutos de reposo en el baño de coagulación, fue estirada un 60%, se lavó con metanol, y se secó a temperatura ambiente. La fibra obtenida tiene una finura de 18,45 tex, un diámetro de 99,88 μm, y una resistencia de 1,182 cN/dtex (0,2784 GPa).

Contenido de Ca²⁺ = 1.013 [mg·kg⁻¹].

30 Ejemplo 11

- 35 El procedimiento descrito en el Ejemplo 4 se utilizó para preparar una fibra (estirada, seca) que tenía la resistencia inicial de 2,829 cN/dtex (0,3539 GPa), alargamiento a rotura del 9%. Esta fibra se sumergió en un baño de metalización que tiene la composición: 2 g de alumbre de cromo (KCr(SO₄)·12H₂O), 650 ml de metanol p.a., 350 ml de ácido fórmico de 98% de pureza y 10 ml de agua. La fibra se dejó en este baño a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este tiempo, el devanado de fibra se retiró del baño, se lavó con metanol y se secó a temperatura ambiente. La resistencia de la fibra resultante es 1,097 cN/dtex (0,1954 GPa), alargamiento a rotura es del 3%.

Contenido de Cr³⁺ = 990,9 [mg·kg⁻¹].

Ejemplo 12

- 40 El procedimiento descrito en el Ejemplo 4 se utilizó para preparar una fibra (estirada, seca) que tenía una resistencia inicial de 1,715 cN/dtex (0,2290 GPa), alargamiento a rotura de 6%. Esta fibra se sumergió en un baño que tiene la composición: 2 g de sulfato cúprico (CuSO₄·5H₂O), 650 ml de metanol p.a., 350 ml de ácido fórmico de 98% de pureza y 10 ml de agua. La fibra se dejó en este baño a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este tiempo, el devanado de fibra se retiró del baño, se lavó con metanol y se secó a temperatura ambiente. La resistencia de la fibra resultante es 1,197 cN/dtex (0,1826 GPa), el alargamiento a la rotura es del 4%.

Contenido de Cu^{2+} = 3.780 [$\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$].

Ejemplo 13

5 Hialuronano de sodio (6 g) con un peso molecular de 1,79 MDa (determinado por SEC-MALLS) se disolvió en agua (94 g), con la adición de NaOH (0,64 g) con intensa agitación en atmósfera de aire. Después de 30 minutos de agitación, se añadieron 0,387 g de $\text{ZnSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (peso molecular de 287.558) en 10 ml de agua destilada y se continuó la agitación hasta que se obtuvo una solución viscosa homogénea que fluía bien adecuada para el hilado. Esta solución fue hilada por el procedimiento húmedo a través de una boquilla con un diámetro de 0,4 mm en el baño de coagulación que tiene la siguiente composición: 650 ml de metanol p.a. y 350 ml de ácido fórmico de 98% de pureza. El caudal de la solución de hilado a través de la boquilla era de $6\text{ cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$. Se obtuvo una fibra no estirada, que se dejó reposar en el baño de coagulación durante 30 minutos y después fue estirada un 60%, se lavó con metanol y se secó a temperatura ambiente. La fibra obtenida tenía la finura de 18,87 tex, un diámetro de 123,49 μm , la resistencia de 1,298 cN/dtex (0,2046 GPa). Contenido de Zn^{2+} : 1.104 [$\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$].

Ejemplo 14

15 Hialuronano de sodio (6 g) con un peso molecular de 1,79 MDa [muestra etiquetada 290110-2] (determinado por la SEC-MALLS) se disolvió en agua (94 g), con la adición de NaOH (0,64 g) con intensa agitación bajo atmósfera de aire. Todos los ingredientes se agitaron hasta la formación de una solución viscosa homogénea que fluía bien adecuada para el hilado. Esta solución fue hilada por el procedimiento húmedo a través de una boquilla con un diámetro de 0,4 mm con un espacio de aire de 1 cm en el baño de coagulación que tiene la siguiente composición: 650 ml de metanol p.a. y 350 ml de ácido fórmico de 98% de pureza. El caudal de la solución de hilado a través de la boquilla era de $6\text{ cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$. Se obtuvo una fibra no estirada, que se dejó reposar en el baño de coagulación durante 40 minutos y después fue estirada un 60% y se lavó con metanol. La fibra, todavía húmeda, fue "metalizada" en una solución que tiene la siguiente composición: 4 g de tricloruro de cromo (hexahidratado) y 2 g de carbonato de sodio anhidro en 250 ml de propan-2-ol. El tiempo de reposo fue de 21 días. Después de retirar del baño de metalización, la fibra se lavó con metanol y se secó a temperatura ambiente. La fibra obtenida es insoluble en agua a temperatura ambiente.

Contenido de iones Cr^{3+} : 2.217 [$\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$].

Parámetros mecánicos de la fibra: resistencia 1.097 cN/dtex (0,1954 GPa), alargamiento a rotura de 3%.

Ejemplo 15

30 Hialuronano de sodio (6 g) con un peso molecular de 1,79 MDa, [muestra marcada 290110-2], (determinado por la SEC-MALLS) se disolvió en agua (94 g), con la adición de NaOH (0,64 g) con intensa agitación en una atmósfera de aire. Todos los ingredientes se agitaron hasta la formación una solución viscosa homogénea que fluía bien adecuada para el hilado. Esta solución fue hilada por el procedimiento seco-húmedo a través de una boquilla con un diámetro de 0,4 mm con un espacio de aire de 1 cm en el baño de coagulación que tiene la siguiente composición: 650 ml de metanol p.a. y 350 ml de ácido fórmico de 98% de pureza. El caudal de la solución de hilado a través de la boquilla era de $6\text{ cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$. Se obtuvo una fibra no estirada, que se dejó reposar en el baño de coagulación durante 40 minutos y después fue estirada un 60% y se lavó con metanol y se secó a temperatura ambiente. La fibra seca fue "metalizada" en el baño de metalización que tiene la siguiente composición: 4 g de tricloruro de cromo (hexahidratado) y 2 g de carbonato de sodio anhidro en 250 ml de 2-propanol. El tiempo de reposo en él era de 21 días. Después de retirar del baño de metalización, la fibra se lavó con metanol y se secó a temperatura ambiente.

40 La fibra obtenida era insoluble en agua a temperatura ambiente.

Contenido de iones Cr^{3+} : 1.445 [$\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$].

Parámetros mecánicos de la fibra: resistencia 1,93 cN/dtex (0,377 GPa), alargamiento a rotura del 6%.

Ejemplo 16

45 Hialuronano de sodio (5,94 g) con un peso molecular de 1,79 MDa [muestra etiquetada 290110-2] (determinado por la SEC-MALLS) se disolvió en agua (94 g), con la adición de NaOH (0,64 g) con intensa agitación en una atmósfera de aire. A esta solución se añadieron 0,06 g de fibras preparadas en el Ejemplo 11 (contenido de Cr^{3+} = 990,9 [$\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$]). Esta solución se agitó hasta la formación de una solución viscosa homogénea que fluía bien adecuada para el hilado. Esta solución fue hilada por el procedimiento seco-húmedo a través de una boquilla con un diámetro de 0,4 mm con un espacio de aire de 1 cm en el baño de coagulación que tiene la siguiente composición: 650 ml de metanol p.a. y 350 ml de ácido fórmico de 98% de pureza. El caudal de la solución de hilado a través de la boquilla era de $6\text{ cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$. Se obtuvo una fibra no estirada, que se dejó reposar en el baño de coagulación durante 40 minutos y después fue estirada un 60% y se lavó con metanol y se secó a temperatura ambiente. Se obtuvo una fibra con un contenido de Cr^{3+} = 9,8 [$\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$].

Ejemplo 17

Hialuronano de sodio (6 g) con un peso molecular de 1,79 MDa [muestra etiquetada 290110-2] (determinado por la SEC-MALLS) se disolvió en agua (94 g), con la adición de NaOH (0,64 g) con intensa agitación bajo atmósfera de aire. Todos los ingredientes se agitaron y se disolvieron hasta que se obtuvo una solución viscosa homogénea que fluía bien adecuada para el hilado. Esta solución fue hilada por el procedimiento húmedo a través de una boquilla con un diámetro de 0,4 mm con un espacio de aire de 1 cm en el baño de coagulación que tiene la siguiente composición: 650 ml de metanol p.a. y 350 ml de ácido fórmico de 98% de pureza. El caudal de la solución de hilado a través de la boquilla era de $6 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$. Se obtuvo una fibra no estirada, que se dejó reposar en el baño de coagulación durante 40 minutos y después fue estirada un 60% y se lavó con metanol. La fibra todavía húmeda fue "metalizada" en la solución que tiene la siguiente composición: 16 g de sulfato cúprico (pentahidrato) en la mezcla de 650 ml de metanol p.a. y 350 ml de ácido fórmico de 98% de pureza. El tiempo de reposo en él fue de 21 días. Después de retirar del baño de metalización, la fibra se lavó con metanol y se secó a temperatura ambiente.

La fibra obtenida era soluble en agua a temperatura ambiente.

Contenido de iones Cu^{2+} : $52.418 \text{ [mg} \cdot \text{kg}^{-1}]$.

Parámetros mecánicos de la fibra: resistencia 1,197 cN/dtex (0,1826 GPa), alargamiento a rotura de 4%.

Ejemplo 18 (ejemplo comparativo)

Hialuronano de sodio (6 g, CPN s.r.o. Dolni Dobrouč, República Checa), con un peso molecular de 1,7 MDa (determinado por la SEC-MALLS) se disolvió en agua (94 g), con la adición de NaOH (0,51 g) con intensa agitación en atmósfera de aire, hasta que se obtuvo una solución viscosa homogénea que fluía bien adecuada para el hilado. Esta solución fue hilada por el procedimiento húmedo a través de una boquilla con un diámetro de 0,4 mm en el baño de coagulación (1 litro) que tiene la siguiente composición: agua y 200 g de cloruro de calcio hexahidratado. Se obtuvo una fibra de la mala capacidad de estiramiento, que se quiebra con el tiempo, con una resistencia a la rotura de 0,49 cN/dtex y un alargamiento a rotura del 2,6%.

Ejemplo 19 (ejemplo comparativo - procedimiento según el documento WO 2009/050389)

Hialuronano de sodio (6 g, CPN s.r.o. Dolni Dobrouč, República Checa), con un peso molecular de 1,7 MDa (determinado por la SEC-MALLS) se disolvió en agua (94 g), con la adición de NaOH (0,51 g) con intensa agitación en atmósfera de aire, hasta que se obtuvo una solución viscosa homogénea que fluía bien adecuada para el hilado. Esta solución fue hilada por el procedimiento húmedo a través de una boquilla con un diámetro de 0,4 mm en el baño de coagulación que tiene la siguiente composición: 900 ml de ácido acético concentrado y 100 ml de agua destilada. El caudal de la solución de hilado a través de la boquilla era de $6 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$. Se obtuvo una fibra no estirada, que se dejó reposar en el baño de coagulación durante 30 minutos y después fue estirada un 50% y después se secó a 20 °C. Se obtuvo un monofilamento con una resistencia de 0,64 cN/dtex (66,82 MPa). La siguiente Tabla muestra la comparación con las fibras preparadas según los Ejemplos 3 y 4, sometidos a un mismo estirado.

Método	Resistencia de la fibra (cN/dtex)	Carga a rotura (MPa)
Fibra preparada según el documento WO 2009/050389 (Ejemplo 19-comparativo)	0,64	66,82
Fibra preparada según el Ejemplo 3 de esta solicitud de patente	1,647	248,5
Fibra preparada según el Ejemplo 4 de esta solicitud de patente	2,829	353,6

35

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de fibras basadas en ácido hialurónico y/o un compuesto metálico del mismo caracterizado porque se prepara una solución acuosa de hilado que contiene ácido hialurónico y/o un compuesto metálico del mismo que fue hilada posteriormente en un baño de coagulación que contiene 1 a 99% en peso de un alcohol, 1 a 99% en peso de un ácido y no más de 10% en peso de agua, en donde la temperatura del baño de coagulación es de 18 a 30 °C, y la fibra se lava y después de lavada, la fibra es secada.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque después de hilar en el baño de coagulación, al menos una de las etapas seleccionadas del grupo que comprende la maduración de la fibra en el baño de coagulación durante 1 segundo a 48 horas y el estirado de la fibra se lleva a cabo con una proporción de estirado dentro del intervalo de 1,1 a 7.
3. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se prepara la solución del hilado del ácido hialurónico y/o un compuesto metálico del mismo, que contiene de 0,001 a 10 N de una base y de 0,01 a 8% en peso del ácido hialurónico y/o un compuesto metálico del mismo, a continuación, la solución fue hilada a través de la boquilla en el baño de coagulación que contiene de 1 a 99% en peso de alcohol, 1 a 99% en peso de un ácido y no más de 10% en peso de agua, posteriormente la fibra se lava con alcohol y se seca.
4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la solución de hilado contiene el ácido hialurónico y/o un compuesto metálico del mismo y una base seleccionada del grupo que comprende LiOH, NaOH, KOH, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, LiHCO₃, NaHCO₃ y KHCO₃, el baño de coagulación contiene un alcohol seleccionado del grupo que comprende metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol, y un ácido seleccionado del grupo que comprende ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o una mezcla de los mismos, el lavado se realiza por medio de un alcohol seleccionado del grupo que comprende metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol, y el secado se realiza dejando en reposo al aire o en una atmósfera de nitrógeno o de CO₂ durante entre 1 hora y 5 días a la temperatura de 20 a 80 °C.
5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el ácido hialurónico y/o un compuesto metálico del mismo tiene el peso molecular dentro del intervalo de 100 kDa a 3 MDa y el compuesto metálico del ácido hialurónico se selecciona del grupo que comprende sal de Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺.
6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la solución de hilado se prepara bajo una atmósfera inerte.
7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el baño de coagulación contiene 40 a 70% en peso de metanol o etanol, de 30 a 60% en peso de ácido fórmico o ácido acético y no más de 5% en peso de agua.
8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la solución de hilado se elabora preparando primero una solución de la base que tiene la concentración de 0,001 a 10 N, a continuación, en esta solución el ácido hialurónico y/o un compuesto metálico del mismo se introduce poco a poco mientras se agita con el fin de obtener una solución que tiene una concentración de 0,01 a 8% en peso de ácido hialurónico y/o un compuesto metálico del mismo, la solución resultante se agita a continuación durante entre 20 minutos y 10 horas a la temperatura de 18 a 35 °C hasta que se forma una solución homogénea.
9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la solución de hilado del ácido hialurónico y/o un compuesto metálico del mismo contiene 0,001 a 10 N de la base, 0,01 a 8% en peso de ácido hialurónico y/o un compuesto metálico del mismo y una sal metálica, preferiblemente la sal metálica se selecciona del grupo que comprende hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, acetatos, formiatos, cloruros, sulfatos, fluoruros, nitratos e hidratos de metales seleccionados del grupo que comprende Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cr³⁺, Mn²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, Co²⁺, Co³⁺, Cu²⁺, Zn²⁺ en donde la cantidad de la sal metálica está dada por la solubilidad del metal en la solución de hilado y en donde la cantidad de metal de transición en la solución de hilado no es mayor de 10 mg/1 kg de la cantidad total del ácido hialurónico y el compuesto metálico del mismo.
10. El procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque primero se prepara una solución de una base que tiene la concentración de 0,001 a 10 N, en esta solución el ácido hialurónico y/o un compuesto metálico del mismo se introduce poco a poco mientras se agita con el fin de obtener una solución con la concentración de 0,01 a 8% en peso de ácido hialurónico y/o un compuesto metálico del mismo, después a esta solución se añade una sal metálica de manera que la cantidad máxima del metal de transición sea de 10 mg/1 kg de la cantidad total del ácido hialurónico y/o un compuesto metálico del mismo, después se agita la solución resultante durante entre 20 minutos y 10 horas a la temperatura de 18 a 35 °C hasta que se forma una solución homogénea.
11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el baño de coagulación contiene un alcohol y un ácido y una o más sales metálicas, preferiblemente la sal metálica se selecciona del grupo que comprende hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, acetatos, formiatos, cloruros, sulfatos, fluoruros, nitratos e hidratos de estas sales, de metales seleccionados del grupo que comprende Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cr³⁺, Mn²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, Co²⁺, Co³⁺, Cu²⁺, Zn²⁺ en la concentración de 0,01 a 10 N, preferiblemente el baño de

coagulación contiene una solución de una sal de calcio en la mezcla de 5 a 95% en peso de alcohol, 5 a 95% en peso de un ácido y no más de 10% en peso de agua.

- 5 12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la fibra lavada o lavada y seca es insertada en el baño de metalización que contiene una sal metálica y un alcohol durante 20 minutos a 21 días, después se lava y se seca, preferiblemente la sal metálica se selecciona del grupo que comprende acetatos, formiatos, cloruros, sulfatos, fluoruros, nitratos e hidratos de estas sales, de metales seleccionados del grupo que comprende Mn^{2+} , Ca^{2+} , Cr^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} y mezclas de los mismos, y el alcohol se selecciona del grupo que comprende metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol.
- 10 13. El procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque el baño de metalización contiene una sal metálica que tiene una concentración de $5 \cdot 10^{-5}$ a $1 \cdot 10^{-2}$ M, 1 a 99% de alcohol, 1 a 99% de un ácido seleccionado del grupo que comprende ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o una mezcla de los mismos, y no más de 10% en peso de agua.
- 15 14. El procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque el baño de metalización contiene una sal metálica que tiene una concentración de $5 \cdot 10^{-5}$ a $1 \cdot 10^{-1}$ M, 1 a 99% de alcohol, y no más de 10% en peso de agua, preferiblemente el baño de metalización contiene además una base seleccionada del grupo que comprende LiOH, NaOH, KOH, Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $LiHCO_3$, $NaHCO_3$ y $KHCO_3$, en una concentración de $5 \cdot 10^{-5}$ a 1 N.
- 20 15. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la solución acuosa de hilado contiene 0,001 a 10 N de una base, 0,01 a 8% en peso del ácido hialurónico y/o un compuesto metálico del mismo y fibras de ácido hialurónico que contienen un metal seleccionado del grupo que comprende Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cr^{3+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , en donde el contenido máximo total de Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Cu^{2+} y Cr^{3+} en las fibras de ácido hialurónico es de $1 \cdot 10^{-3}$ % en peso, preferiblemente las fibras de ácido hialurónico en la solución de hilado son las fibras preparadas por el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14.
- 25 16. El procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque primero se prepara una solución de una base que tiene la concentración de 0,001 a 10 N, en esta solución las fibras de ácido hialurónico que contienen un metal y el ácido hialurónico y/o un compuesto metálico del mismo se introducen poco a poco mientras se agita con el fin de obtener una solución que tiene la concentración total de las fibras de ácido hialurónico y el ácido hialurónico y/o el compuesto metálico del mismo dentro del intervalo de 0,01 a 8% en peso, después la solución resultante se agita durante entre 20 minutos y 10 horas a la temperatura de 18 a 35 °C hasta que se forma una solución homogénea.
- 30 17. Una fibra basada en el ácido hialurónico y/o un compuesto metálico del mismo caracterizado porque contiene el ácido hialurónico y/o un compuesto metálico del mismo que tiene un peso molecular dentro del intervalo de 100 kDa a 3 MDa y que el diámetro de la fibra, monofilamento, fibra primaria, es de 4 μm a 1 mm, la densidad lineal es 0,1 a 30 g/1.000 m (0,1 a 30 tex), la resistencia a la tracción es 0,65 a 3 cN·dtex⁻¹ y la resistencia de bucle es de 20 a 80% de la resistencia a la tracción, preferiblemente la fibra contiene además un metal seleccionado del grupo que comprende Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cr^{3+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} .
- 35 18. Un remolque de seda, que contiene de 2 a 50 fibras primarias que tienen el diámetro de 4 μm a 1 mm, la densidad lineal de 0,1 a 30 g/1.000 m (0,1 a 30 tex), la resistencia a la tracción es 0,65 a 3 cN·dtex⁻¹ y la resistencia de bucle de 20 a 80% de la resistencia a la tracción.
- 40 19. Un uso de la fibra que tiene el diámetro de 4 μm a 1 mm, la densidad lineal de 0,1 a 30 g/1.000 m (0,1 a 30 tex), la resistencia a la tracción de 0,65 a 3 cN·dtex⁻¹ y la resistencia de bucle es de 20 a 80% de la resistencia a la tracción, y/o un remolque de seda, que contiene fibras que tienen el diámetro de 4 μm a 1 mm, la densidad lineal de 0,1 a 30 g/1.000 m (0,1 a 30 tex), la resistencia a la tracción de 0,65 a 3 cN·dtex⁻¹ y la resistencia de bucle es de 20 a 80% de la resistencia a la tracción, para la producción de telas tejidas y no tejidas.

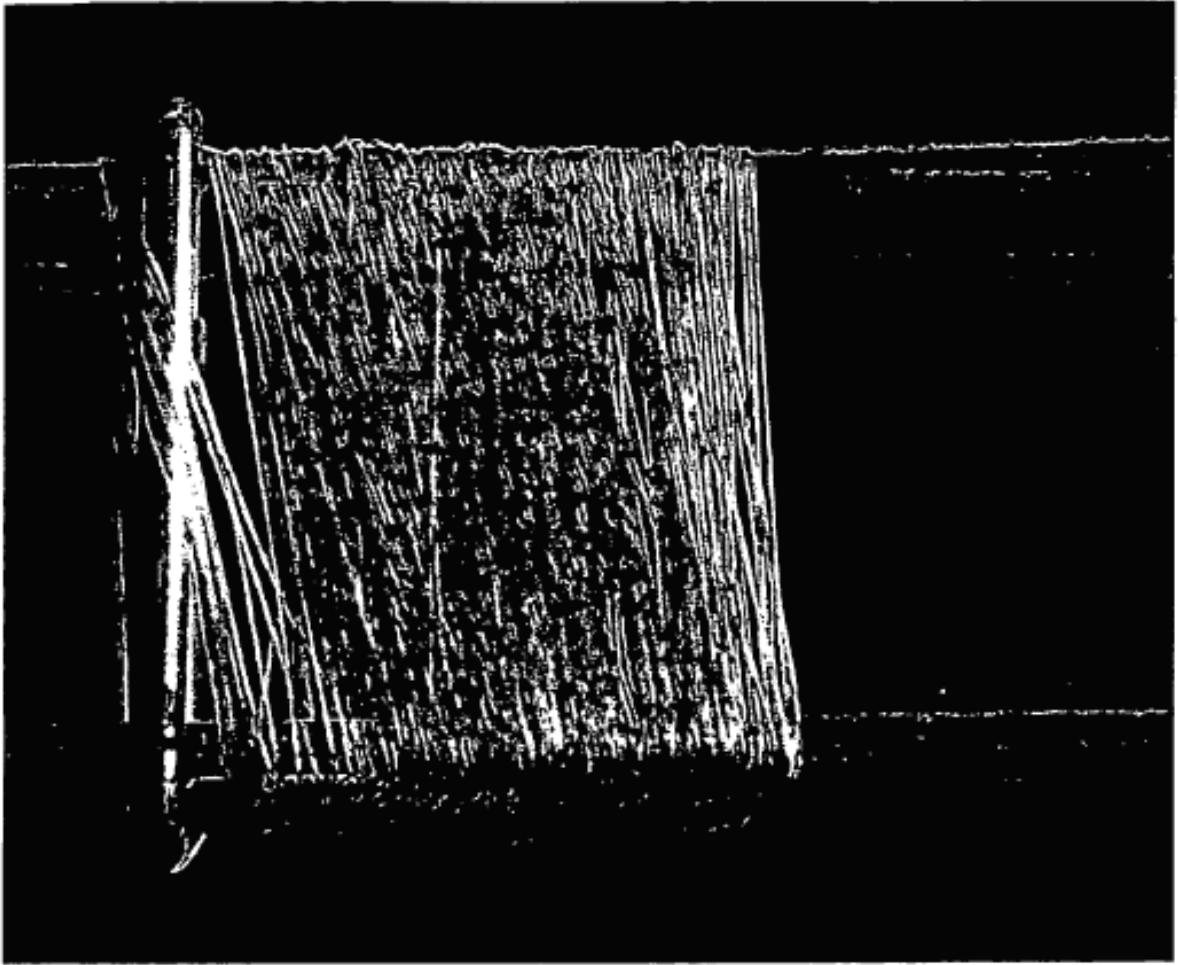


FIG. 1

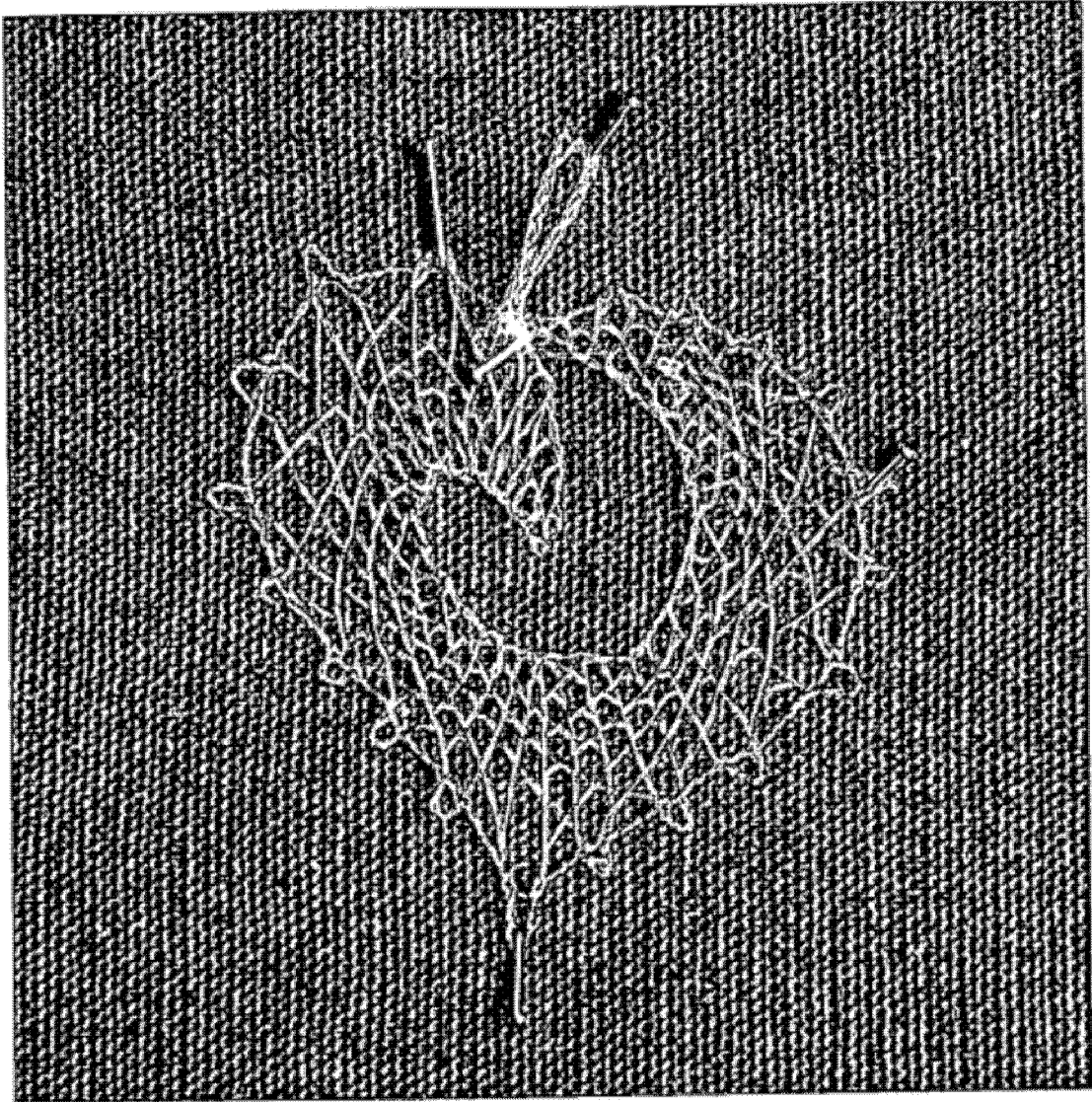


FIG. 2

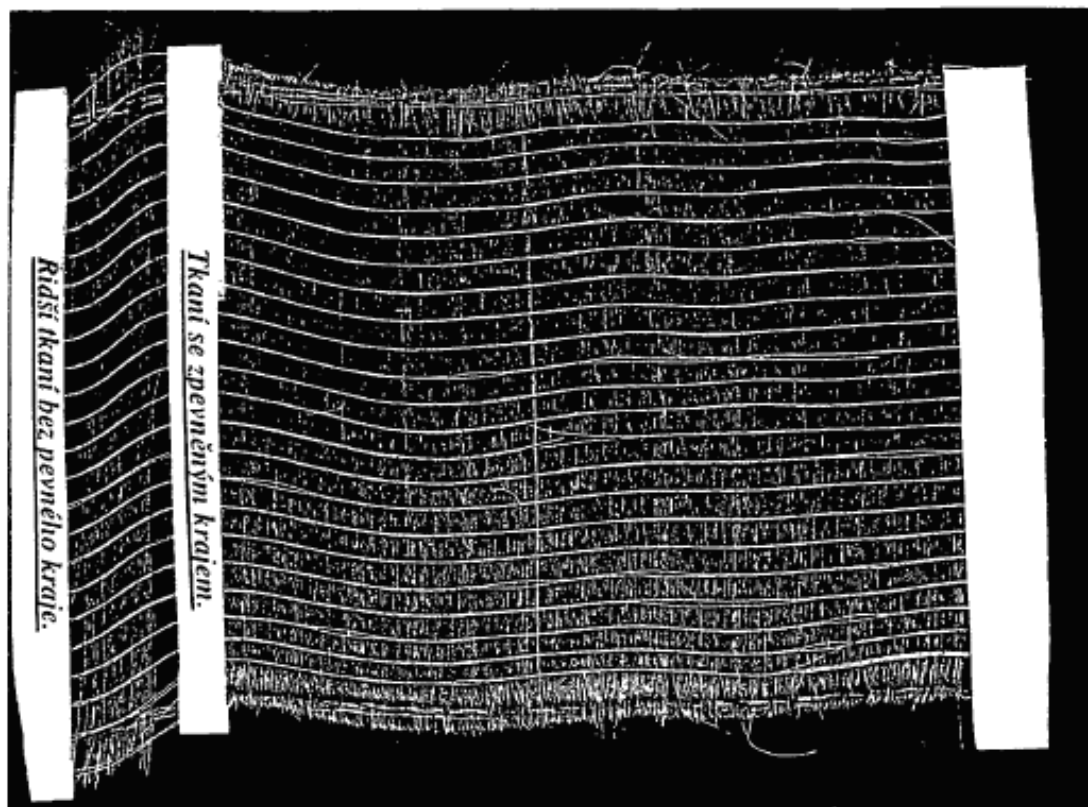
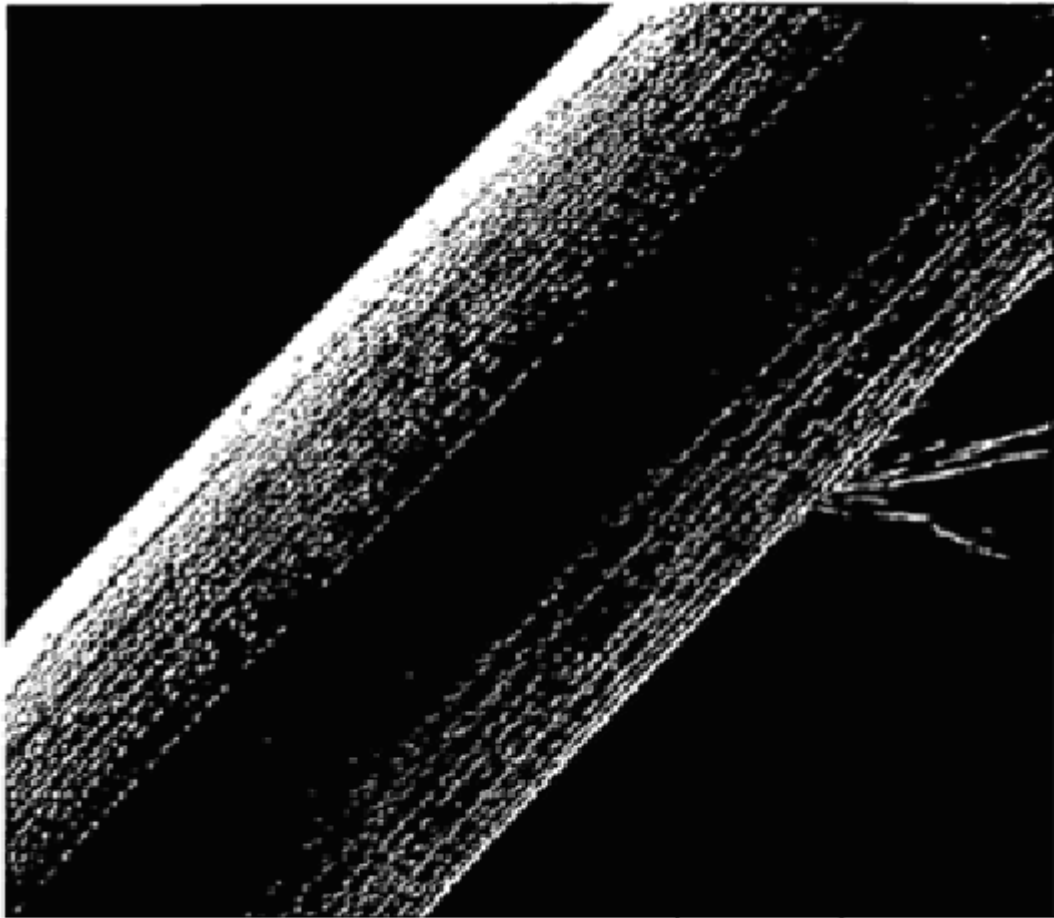


FIG. 3



SEM HV (Alto Voltage): 10,00 kV
SEM MAG (Amplificación): x832
Fecha (mes/día/año): 02/15/10

WD (Distancia De Trabajo): 5,2368 mm
Det.: Detector de Electrones Secundarios (SE)
SM (Pequeña Molécula): RESOLUCIÓN

50 μ m

VEGA\\ TESCAN


Digital Microscopy Imaging 

FIG. 4