



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112013033720-6 B1



(22) Data do Depósito: 28/06/2012

(45) Data de Concessão: 29/09/2020

(54) Título: SURFACTANTE FUNCIONAL À BASE DE ISOTIOCANATO

(51) Int.Cl.: A01N 47/00; A61K 31/21; A61K 31/26.

(30) Prioridade Unionista: 12/01/2012 US 13/348,821; 28/06/2011 US 61/502,113.

(73) Titular(es): THE WILLIAM M. YARBROUGH FOUNDATION.

(72) Inventor(es): SILVER, MICHAEL E.

(86) Pedido PCT: PCT US2012044593 de 28/06/2012

(87) Publicação PCT: WO 2013/003560 de 03/01/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/12/2013

(57) Resumo: SURFACTANTE FUNCIONAL À BASE DE ISOTIOCANATO Um método para tratar eczema incluindo os passos de aplicar um surfactante funcional à base de isotiocianato numa área afetada por eczema, caracterizado por compreender no mínimo um isotiocianato funcional do grupo associado com um átomo de carbono alifático e/ou aromático do surfactante funcional à base isotiocianato.

SURFACTANTE FUNCIONAL À BASE DE ISOTIOCIANATO**REFERÊNCIAS CRUZADAS PARA APLICAÇÕES RELATIVAS**

Esta aplicação reivindica o benefício do Pedido de Patente dos Estados Unidos Número de Série 61/431,977, 5 intitulado "MÉTODO PARA TRATAR ECZEMA" depositado em 12 de janeiro de 2011 e Pedido de Aplicação de Patente dos Estados Unido Número de Série 61/502,113, intitulado "MÉTODO PARA TRATAR ECZEMA" depositado de 28 de junho de 2011 - todos são inteiramente incorporados neste documento 10 por referencia, incluindo todas as referencias neles citadas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**CAMPO DE APLICACAO DA INVENCÃO**

A presente invenção relata em geral para um método 15 para tratamento de eczema (isto é, dermatite) e, mais particularmente, para um método para tratar uma pluralidade de formas de eczema incluindo, mas não limitado para, eczema atópica.

Antecedentes da Invenção

20 Eczema é um termo geral para muitos tipos de inflamação da pele, também conhecida como dermatite. A forma mais comum de eczema é eczema atópica ou dermatite (n.b., muitos praticantes usam os termos eczema e dermatite intercambiáveis). Embora, existam muitas outras diferentes 25 formas de eczema incluindo, eczema de contato, eczema alérgica de contato, eczema de seborréia, eczema numular, neurodermatite, dermatite de estase, eczema disidrótica - entre outras.

Eczema ocorre em pessoas de todas as raças e pode 30 afetar pessoas de qualquer idade, embora a condição seja mais comum em recém-nascidos, e cerca de 85% das pessoas

têm um início antes dos cinco anos de idade. Tipicamente, eczema será resolvida permanentemente pelos três anos e só cerca de metade das crianças são afetadas. Em outras, a condição tende a recorrer ao longo da vida. Pessoas com 5 eczema frequentemente têm uma história familiar da condição ou uma história familiar de outras condições alérgicas, tais como asma e/ou febre do feno. Aproximadamente 20% das crianças e aproximadamente 1%-5% de adultos são acreditados para terem eczema. Isto significa que mais de 10 aproximadamente 15 milhões de pessoas só nos Estados Unidos expressam sintomas da doença. Enquanto eczema não é conhecida para ser contagiosa, acredita-se para ser pelo menos parcialmente herdada. Tal como, não é incomum achar membros da mesma família afetados.

15 Enquanto doutores não conhecem a exata causa da eczema, um defeito da pele, que prejudica a sua função como uma barreira, possivelmente combinado com uma função anormal do sistema imune, são acreditados para ser importantes fatores. Estudos mostraram que em pessoas com 20 dermatite atópica, existem defeitos do gene que conduz para anormalidades em certas proteínas (exemplo, filagrina) que são importantes na manutenção da barreira da pele normal. Algumas formas de eczema podem ser desencadeadas por substâncias que entram em contato com a pele, tais como 25 sabonete, cosméticos, roupas, detergentes, jóias, ou suor. alérgenos ambientais (substâncias que causam reações alérgicas) podem também causar surtos de eczema. Trocas na temperatura ou umidade, ou mesmo stress psicológico, podem conduzir para surtos de eczema em algumas pessoas.

30 Eczema mais comumente causa ressecamento, pele avermelhada que coça e/ou queima, embora a aparência de

eczema varie de pessoa para pessoa e varia de acordo com o específico tipo de eczema. Comichão intensa é geralmente o primeiro sintoma em muitas pessoas com eczema. Algumas vezes, eczema pode conduzir para bolhas e lesões que 5 escorrem (oozing), mas eczema pode também resultar em pele seca e escamosa. Coçar repetidamente pode conduzir para engrossar, pele grossa.

Enquanto alguma região do corpo pode ser afetada por eczema, em criança e adulto, eczema tipicamente ocorre no 10 rosto, pescoço, e o interior de cotovelos, joelhos e tornozelos. Em crianças, eczema tipicamente ocorre na testa, bochechas, antebraços, pernas, couro cabeludo, e pescoço.

Eczema pode algumas vezes ocorrer como uma pequena 15 reação que só conduz para os sintomas por poucas horas ou dias, mas em outros casos, os sintomas persistem por um longo período de tempo e são referidas como dermatite crônica.

Existem muitas formas diferentes de eczema incluindo 20 eczema atópica ou dermatite, eczema de contato, eczema alérgica de contato, eczema alérgica, eczema numular, neurodermatite, dermatite estate, e eczema dishidrótica.

Dermatite atópica é uma doença crônica da pele 25 caracterizada por comichão, pele inflamada e é a causa mais comum da eczema. A condição tende a ir e vim, dependendo da exposição para provocar ou causar fatores. Fatores que podem causar dermatite atópica (alérgenos) incluem fatores ambientais como fungos, pólen, ou poluentes; contatos irritantes como sabonetes, detergentes, níquel (presente em 30 jóias), ou perfumes; alimentos alérgicos; ou outras alergias. Cerca de dois terços de todos que desenvolvem a

condição o fazem antes de um ano de idade. Quando a doença inicia na infância, é algumas vezes denominada como eczema infantil.

Eczema de contato (isto é, dermatite de contato) é uma reação localizada que inclui vermelhidão, comichão, e queimadura na área onde a pele tenha entrado em contato com um alérgeno (uma substância que causa alergia para a qual o indivíduo é sensível) ou com uma irritação geral tais como um ácido, um agente de limpeza, ou outras químicas.

Outros exemplos de eczema de contato incluem reações a detergentes de roupa, sabonetes, níquel (presente em jóias), cosméticos, tecidos, roupas, e perfumes. Devido ao grande número de substâncias com as quais os indivíduos tiveram contato, pode ser difícil para determinar o

alavancador para a dermatite de contato. A condição é algumas vezes referida como eczema alérgica de contato (isto é, dermatite de contato alérgico) se o provocador é um alérgeno, e eczema de contato irritante (isto é, dermatite contato irritante) se o provocador é um irritante. As reações da pele para hera venenosa, carvalho e sumagre são exemplos de eczema de contato alérgico. Pessoas que têm uma história de alergias têm um risco aumentado para desenvolver eczema de contato.

Eczema de seborréia (isto é, dermatite de seborréia) é uma forma de inflamação da pele de causa não conhecida. Os sinais e sintomas de eczema de seborréia incluem pele amarelada, oleosa, manchas escamosas da pele no couro cabeludo, face, e ocasionalmente outras partes do corpo. Caspa e "cradle cap" em bebês são exemplos de eczema de seborréia. É contemplado por dermatite de seborréia para inflamação da face nos vincos da bochecha e/ou dobras

nasais. Dermatite de seborréia não é necessariamente associada com comichão. Esta condição tende a ocorrer em famílias. Stress emocional, pele oleosa, lavagem frequente, e condições de tempo podem todas aumentar o risco de uma 5 pessoa desenvolver eczema de seborréia. Um tipo de eczema de seborréia é também comum em pessoas com AIDS.

Eczema numular (isto é, dermatite numular) é caracterizada por manchas da pele em forma de moedas irritada - mais comumente localizada nos braços, costa, 10 nádegas, e pernas - que pode ser em crosta, descamação, e coceira extrema. Esta forma de eczema é relativamente incomum e ocorre mais frequentemente em homens idosos. Eczema numular é usualmente condição crônica. Uma pessoa ou 15 família com história de dermatite atópica, asma, ou alergias aumenta o risco de desenvolver a condição.

Neurodermatite, também conhecida como líquen simples crônico, é uma inflamação crônica da pele causada por um ciclo de coceira e arranhão que começa com uma localizada coceira (exemplo, uma picada de inseto) que se torna 20 intensamente irritada quando arranhada. Mulheres são mais comumente afetadas por neurodermatite que homens, e a condição é mais frequente em pessoas de 20-50 anos de idade. Esta forma de eczema resulta em mancha escamosa da pele da cabeça, pernas, pulsos, ou antebraços. Com o passar 25 do tempo, a pele pode se tornar espessa e dura. Stress pode exacerbar os sintomas de neurodermatite.

Dermatite estase é uma irritação da pele nas pernas, geralmente relacionada com problema circulatório conhecido como insuficiência venosa, em que a função das válvulas 30 dentro das veias foi comprimida. Dermatite estase ocorre sempre exclusivamente em pessoas de meia idade ou idade

avançada, com aproximadamente 6%-7% da população acima de 50 anos de idade sendo afetada pela condição. O risco de desenvolver dermatite estase aumenta com o avanço da idade. Sintomas incluem comichão e/ou descoloração castanho avermelhado da pele em uma ou ambas as pernas. A progressão da condição pode conduzir para bolhas, lesões de pele que escorrem visto como outras formas de eczema, e úlceras podem ser desenvolvidas na área afetada. Problemas crônicos circulatório conduzem para um acumulo de líquido ou edema nas pernas. Dermatite estase foi também referida como eczema varicosa.

Eczema dishidrótica (isto é, dermatite dishidrótica) é uma irritação da pele nas palma das mãos e solas dos pés caracterizada por bolhas claras e profundas que coçam e ardem. A causa de eczema dishidrótica não é conhecida. Eczema dishidrótica é também conhecida como dermatite vesicular palmoplantar, dishidrose, ou ponfolix. Estas formas de eczema ocorre em mais de 20% das pessoas com eczema da mão e é mais comum durante os meses de primavera e verão e em climas quentes.

Para o melhor conhecimento da Aplicação, e até agora, os objetivos tradicionais para o tratamento de eczema foram meramente para minimizar a comichão, inflamação, e/ou agravamento da condição. Tratamento para eczema tipicamente envolve ambas a troca do estilo de vida e o uso de medicamentos.

Em alguns casos creme de corticosteróide tem sido prescrito para reduzir a reação inflamatória na pele. Embora, tais cremes sejam repletos de desvantagens. Em adição, dois medicamentos tópicos (creme) tenham sido aprovados pela FDA do U.S. ou o tratamento de eczema:

tacrolimus (Pró tópico) e pimecrolimus (Elidel). Estas drogas pertencem a uma classe de drogas imune supressora conhecida como inibidores de calcineurin. Em 2005, o FDA emitiu uma advertência a cerca do uso destas drogas, 5 citando estudos em animais que mostraram uma possível associação entre o uso destas drogas e o desenvolvimento de certos tipos de câncer. Tal como, o uso de inibidores de calcineurin apareceu para ser problemática de carcinogênico e outras perspectivas.

10 Enquanto os tratamentos médicos acima identificados aparecem para prover pelo menos alívio para estes que são afligidos por eczema, tais tratamentos permanecem não desejáveis e/ou problemáticos na medida em que, entre outras coisas, nenhum dos tratamentos acima identificados 15 apresentam suficiente alívio terapêutico da debilitação efetada de eczema sem material desvantagem.

É portanto um objeto da presente invenção fornecer um método para tratamento de eczema que ofereça oportuno alívio dos sintomas apresentados quando uma pessoa é 20 aflagida com eczema.

Este e outros objetos da presente invenção se tornaram aparente a luz da presente especificação, reivindicações, e desenhos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

25 Em uma concretização, a presente invenção é direcionada para um método para tratamento de eczema compreendendo o passo de: aplicar um surfactante de isocianato funcional para uma área afetada por eczema, caracterizado por o surfactante de isocianato funcional 30 compreender pelo menos um grupo isocianato funcional

associado com um átomo de carbono alifático e/ou aromático do surfactante de isocianato funcional.

Em outras concretização da presente invenção, o método para tratamento de eczema adicionalmente compreende 5 o passo de remover o surfactante de isocianato funcional da área afetada por eczema.

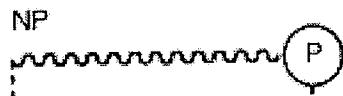
Ainda em outra concretização exemplar, a presente invenção é direcionada para um método para tratamento de eczema compreendendo os passos de: (a) aplicar um 10 surfactante de isocianato funcional para uma área afetada por eczema, caracterizado por o surfactante de isocianato funcional compreender pelo menos um grupo isocianato funcional associado com um átomo de carbono alifático e/ou aromático do surfactante de isocianato funcional; (b) remover o surfactante de isocianato funcional da área afetada por eczema; e (c) repetir os 15 passos de aplicação e remoção do surfactante de isocianato funcional para/da área afetada.

A presente invenção é também direcionada para um 20 método para tratamento de eczema compreendendo o passo de: limpar uma área afetada por eczema com um surfactante de isocianato funcional, caracterizado por o surfactante de isocianato funcional compreender pelo menos um grupo isocianato funcional associado com um átomo de carbono alifático e/ou aromático do surfactante de isocianato funcional. 25

A presente invenção é adicionalmente direcionada para um método para tratamento de eczema compreendendo o passo de: aplicar uma lisina derivada para uma área afetada por 30 eczema, caracterizado por a lisina derivada compreender um a-nitrogênio e a ϵ -nitrogênio, e caracterizado por um

substituinte alcil e/ou alcanoil compreendendo pelo menos aproximadamente 8 átomos de carbonos estar associado com o α -nitrogênio, e adicionalmente caracterizado por pelo menos um grupo isotiocianato funcional ser associado com o ϵ -nitrogênio.

5 A presente invenção ainda é adicionalmente direcionada para um método para tratamento de eczema compreendendo o passo de: aplicar um surfactante para uma área afetada por eczema, caracterizado por a forma protonatada de o surfactante ser representada pela seguinte estrutura química:

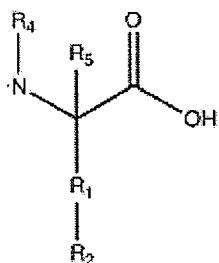


NCS

NCS

15 15 caracterizado por o surfactante compreender uma porção não polar (NP) e uma porção polar (P), e caracterizado por pelo menos um grupo isotiocianato funcional (NCS) ser associado com a porção polar e/ou não-polar.

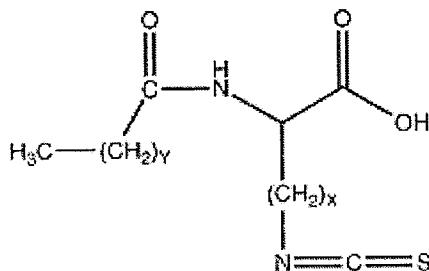
20 20 Em outra concretização, a presente invenção é direcionada para um método para tratamento de eczema, compreendendo o passo de: aplicar um surfactante ou um sal farmaceuticamente aceitável destes para uma área afetada por eczema, caracterizado por a forma pronatada de o surfactante ser representada pela seguinte estrutura química:



caracterizado por compreender um grupo alcil, cicloalcil, policicloalcil, heterocicloalcil, aril, alcaril, aralcil, alcoxi, alcanoil, aroil, alcenil, alcinil e/ou ciano contendo aproximadamente 1 a aproximadamente 25 átomos de carbono(s), caracterizado por o átomo de carbono(s) pode ser um grupo ligado para, ou parte de, um halôgeno, um N, O, e/ou S contendo porção, e/ou um ou mais grupos funcionais compreendendo alcoóis, ésteres, sais de amônia, sais de fosfônio, e combinações destes; uma ligação para um dímero; uma ligação para um oligômeros; e/ou uma ligação para um polímero; caracterizado por R₂ compreender NCS; e caracterizado por R₃-R₅ serem os mesmos ou diferentes e compreender H; OH; um grupo alcil, cicloalcil, policicloalcil, heterocicloalcil, aril, alcaril, aralcil, alcoxi, alcanoil, aroil, alcenil, alcinil e/ou ciano contendo aproximadamente 1 a aproximadamente 25 átomos de carbono(s), caracterizado por o átomo de carbono(s) poder ser um grupo de ligação para, ou parte de, um halôgeno, um N, O, e/ou S contendo porção, e/ou um ou mais grupos funcionais compreendendo alcoóis, ésteres, sais de amônia, sais de fosfônio, e combinações destes; uma ligação para um dímero; uma ligação para um oligômero; e/ou uma ligação para um polímero com a provisão que pelo menos um dos R₃-R₅ compreenda um grupo alcil, cicloalcil, policicloalcil, heterocicloalcil, aril, alcaril, aralcil, alcoxi, alcanoil, aroil, alcenil, alcinil e/ou ciano contendo

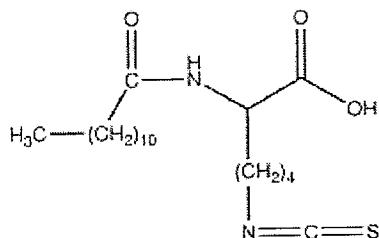
aproximadamente 8 a aproximadamente 25 átomos de carbono(s).

A presente invenção é também direcionada para um método para tratamento de eczema compreendendo o passo de: aplicar um surfactante ou um sal farmaceuticamente aceitável destes para uma área afetada por eczema, caracterizado por a forma pronatada de o surfactante ser representada pela seguinte estrutura química:



caracterizado por X compreender um intervalo inteiro de aproximadamente 1 a aproximadamente 25, e caracterizado por Y compreender um intervalo inteiro de aproximadamente 6 a aproximadamente 25.

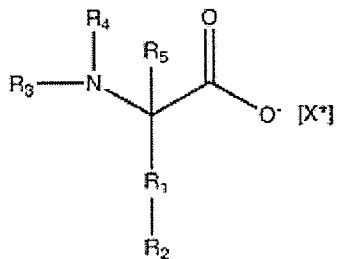
Em uma concretização preferencial, a presente invenção é direcionada para um método para tratamento de eczema compreendendo o passo de: aplicar um surfactante ou um sal farmaceuticamente aceitável destes para uma área afetada por eczema, caracterizado por a forma pronatada do surfactante ser representada pela seguinte estrutura química:



Em outra concretização, a presente invenção é direcionada para um método para tratamento de eczema,

compreendendo o passo de: aplicar um surfactante ou sal farmaceuticamente aceitável destes para uma área afetada por eczema, caracterizado por a forma pronatada de o surfactante ser representada pela seguinte estrutura

5 química:



10 caracterizado por compreender um grupo alcil, cicloalcil, policicloalcil, heterocicloalcil, aril, alcaril, aralcil, alcoxi, alcanoil, aroil, alcenil, alcinil e/ou ciano contendo aproximadamente 1 a aproximadamente 25 átomos de carbono(s), caracterizado por o átomo de carbono(s) poder ser um grupo de ligação para, ou parte de, um halôgeno, um N, O, e/ou S contendo porção, e/ou um ou mais grupos funcionais compreendendo alcoóis, ésteres, sais de amônia, sais de fosfônio, e combinações destes; uma ligação para um dímero; uma ligação para um oligômero; e/ou uma ligação para um polímero; caracterizado por R₂ compreender NCS; caracterizado por R₃-R₅ serem os mesmos ou diferentes e compreender H; OH; um grupo alcil, cicloalcil, policicloalcil, heterocicloalcil, aril, alcaril, aralcil, alcoxi, alcanoil, aroil, alcenil, alcinil e/ou ciano contendo aproximadamente 1 a aproximadamente 25 átomos de carbono(s), caracterizado por o átomo de carbono(s) pode ser um grupo de ligação para, ou parte de, um halôgeno, um N, O, e/ou S contendo porção, e/ou um ou mais grupos funcionais compreendendo alcoóis, ésteres, sais de amônia, sais de fosfônio, e combinações destes; uma ligação para um

dímero; uma ligação para um oligômero; e/ou uma ligação para um polímero com a provisão que pelo menos um dos R₃-R₅ compreende um grupo alcil, cicloalcil, policicloalcil, heterocicloalcil, aril, alcaril, aralcil, alcoxi, alcanoil, 5 aroil, alcenil, alcinil e/ou ciano contendo aproximadamente 8 a aproximadamente 25 átomos de carbono(s), caracterizado por X compreender um contra cátion tal como, mas não limitado para, metais alcali, metais terra alcalino, metais de transição, metais s-block, metais d-block, metais p-block, NZ₄⁺, caracterizado por Z compreender, H, R₆, e/ou OR₆, e caracterizado por R₆ compreender um grupo alcil, cicloalcil, policicloalcil, heterocicloalcil, aril, alcaril, aralcil, alcoxi, alcanoil, aroil, alcenil, alcinil e/ou ciano contendo aproximadamente 1 a aproximadamente 25 10 átomos de carbono(s), caracterizado por o átomo de carbono(s) pode ser um grupo de ligação para, ou parte de, um halôgeno, um N, O, e/ou S contendo porção, e/ou um ou mais grupos funcionais compreendendo alcoóis, ésteres, sais de amônia, sais de fosfônio, e combinações destes; uma 15 ligação para um dímero; uma ligação para um oligômero; e/ou uma ligação para um polímero.

Ainda em outra concretização preferencial, a presente invenção é direcionada para um método para tratamento de eczema como descrito acima, adicionalmente compreendendo o 20 passo de aplicar um surfactante adicional, caracterizado pelo surfactante adicional ser selecionado de pelo menos um dos grupos compreendendo um surfactante não-iônico, um surfactante aniónico, um surfactante catiônico, um zwitteriônico catiônico, e combinações destes.

30 **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

Enquanto esta invenção é susceptível de concretização de muitas formas diferentes, estão mostradas nos desenhos e descrições neste documento em detalhes várias concretizações específicas com o entendimento que a 5 presente descrição é para ser considerada como uma exemplificação dos princípios da invenção e não é entendida para limitar a invenção para as concretizações ilustradas.

De acordo com a presente invenção, surpreendentemente métodos efetivos para tratamento de eczema são providos 10 neste documento. Em particular, métodos para tratamento de uma pluralidade de tipos de eczema incluindo eczema atópica, eczema de contato, eczema de contato alérgico, eczema de seborréia, eczema numular, neurodermatite, dermatite estase, e eczema dishidrótica são descritos.

15 Em uma concretização, a presente invenção é direcionada para um método para tratamento de eczema compreendendo os passos de aplicar um ou mais surfactantes de isotiocianato funcionais para uma área afetada por eczema. Preferencialmente, o surfactante de isotiocianato 20 funcional compreender um ou mais grupos isotiocianato funcional associado com um átomo de carbono alifático e/ou aromático do surfactante de isotiocianato funcional. Será entendido que uma área afetada por eczema pode compreender áreas próximas e/ou contíguas a áreas onde uma manifestação 25 dos sintomas físicos estão presente. Sintomas físicos incluem, por exemplo, desconforto, comichão, queimadura, eritema, bolhas, necrose da epiderme, descamação, descoloração, e/ou hiperpigmentação só para dizer poucas. Será adicionalmente entendido que os surfactantes de 30 isotiocianato funcionais, independentemente de seus significados ordinários, são definidos neste documento como

um surfactante tendo um grupo isotiocianato funcional associado com estes. Será ainda adicionalmente entendido que o termo associado como usado neste documento no contexto químico, independentemente de seu significado 5 ordinário, é definido neste documento com ligando, uma ligação covalente, uma ligação polar covalente, uma ligação iônica, uma ligação de hidrogênio, forças van der Waals, interação eletrostática, ligado direta e/ou indiretamente, etc.

10 O termo surfactante deriva da contração dos termos agente ativo de superfície e é definido neste documento como uma molécula e/ou grupo de moléculas que são capazes de modificar as propriedades interfaciais dos líquidos (aquoso e não aquoso) nos quais estão presente. As 15 propriedades surfactantes destes moléculas residem em suas características anfifílica que decorre do fato que cada molécula surfactante tem ambas uma porção hidrofílica e a porção hidrofóbica (ou lipofílica), e que a extensão de cada uma destas porções é balanceada tal que as 20 concentrações na ou abaixo da concentração critica micelle (isto é, CMC) elas geralmente concentram na interface ar-líquido e materialmente reduz a tensão interfacial. Por exemplo, sais de sódio de ácido carboxílico saturado são extremamente solúvel em água acima do comprimento C8 e são 25 assim não verdadeiramente surfactantes. Eles começam a deixar de ser solúvel em água de comprimento acima de C9 a C18, o domínio de surfactantes efetivos para estas classes de compostos. Os ácidos carboxílico (ácidos graxos) podem ser saturados ou não saturados partindo da cadeia de 30 comprimento C16.

Sem ser ligado para qualquer uma teoria particular, acreditamos que os surfactantes de isoftiocianatos funcionais descritos neste documento facilita o tratamento de numerosas formas de eczema por impulsionar o sistema imune do corpo. Também acreditamos também que os surfactantes de isoftiocianatos funcionais descritos neste documento facilita elevação das enzimas de fase II (exemplo, HAD(P)H quinina oxidoreductase) que são acreditado para, entre outras coisas regular resposta inflamatória dentro do corpo, tanto quanto desintoxicar carcinogênicos e/ou ativar carcinogênicos.

De acordo com a presente invenção, os surfactantes de isoftiocianatos funcionais podem ser usados como um produto tópico de partida em que um ou mais surfactantes permanecem na pele e não são imediatamente e/ou sempre lavados afastados da pele. Alternativamente, os surfactantes isoftiocianatos funcionais da presente invenção podem ser usados como uma lavagem tópica em um modo de aplicar e lavar. Para o caso, é preferível que os surfactantes de isoftiocianatos funcionais sejam geralmente moderado para a pele humana (exemplo, não irritante ou irritação baixa). Em particular, aniónico N-alcanoil surfactantes derivados de ácidos amino são especialmente preferidos porque, enquanto não completamente previsível, eles têm uma tendência para ser moderado. Os métodos de preparação detalhados desta invenção emprega, mas são limitados para, ácidos amino que possuem pelo menos duas funcionalidades amino, pelo menos um das quais é convertida para uma funcionalidade N-alcanoil, e pelo menos um das quais é convertida em funcionalidade de isoftiocianato. Os ácidos amino incluem, mas não são limitados para, o α -ácidos amino lisina,

ornitina, 2,4-ácido diaminobutanóico, 2,3-ácido diaminopropiónico, 2,7-ácido diaminoheptanóico, e 2,8-ácido diaminoctanóico. Adicionalmente, os ácidos amino outros que a-ácidos amino podem ser empregados, tais como 5 β -ácidos amino, etc. Será entendido que ácido amino derivado de surfactantes são preferidos devido as suas natureza moderada , mas qualquer um de uma variedade de outros surfactantes são desta forma contemplados par uso de acordo com a presente invenção.

10 Métodos para preparação de surfactantes de isoftiocianato funcionais e/ou seus precursores pode envolver, mas não são limitados para, conversão de uma funcionalidade amina para uma funcionalidade isoftiocianato. Os métodos de conversão de funcionalidades de amina para 15 funcionalidades de isoftiocianato incluem, mas são limitados para: (1) reação com disulfeto de carbono para render um intermediário ditiocarbamato, seguido por reação com etilcloroformato ou seus equivalentes funcionais tais como bis(triclorometil)-carbonato, triclorometil cloroformato, 20 ou fosgénio; (2) reação com tiofosgénio; (3) reação com 1,1'-tiocarbonildiimidizole; (4) reação com feniltiocloroformato; (5) reação com amônio ou alcali metal tiocianato para preparar uma tiouréia intermediária seguido por clivagem para o isoftiocianato via aquecimento; e (6) 25 reação com um isoftiocianato acil halide $[\text{SCN}-\text{(CH}_2\text{)}_n-\text{CO-Cl}]$. O resultante surfactante de isoftiocianato funcional, dependendo do método de preparação, pode ser isolado como um material puro ou como uma mistura com outros surfactantes. O resultante surfactante de isoftiocianato 30 funcional, dependendo do método de preparação, pode ser isolado e usado diretamente na forma não iônica, forma

aniônica, forma catiônica, forma zwitteriônica (anfotérica), e/ou em uma forma de precursor de surfactante neutro em combinação com uma base tais como hidróxido de sódio ou amina de trietanol se o percurso da forma de surfactante neutro possui um grupo de ácido carboxílico protonatado tal que a reação (deprotonação) com a base converta a forma de precursor de surfactante neutro para um surfactante aniónico, ou em forma de precursor de surfactante neutro em combinação com ácido se a forma de precursor de surfactante neutro possui funcionalidade de amina tal eu a reação (protonação) com o ácido converta a forma de precursor de surfactante neutro para um surfactante catiônico.

De acordo com a presente invenção o passo de aplicar compreende, mas não é limitado para, pulverização, gotejamento, alisamento, massagem, borrar, mergulhando, e qualquer combinação destas.

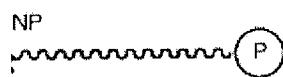
Em uma concretização preferencial da presente invenção, os surfactantes de isotiocianato funcionais é removido da área afetada depois de um período de tempo. Tal período compreende, mas não é limitado para, segundos (exemplo, 1 segundo, 2 segundos, 5 segundos, 10 segundos, 15 segundos, 20 segundos, 30 segundos, 45 segundos, e 60 segundos), minutos (exemplo, 1 minuto, 2 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 45 minutos, e 60 minutos), horas (exemplo, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 5 horas, 8 horas, 10 horas, 15 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, e 60 horas), dias (exemplo, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 10 dias, 14 dias, 30 dias, 21 dias, 30 dias), etc. Será entendido que o passo de

remoção preferencialmente ocorre via lavagem, limpeza, e/ou extração - só para citar alguns.

Dependendo do sujeito e/ou da severidade da eczema, aplicações múltiplas podem ser necessárias. Tal como, os 5 passos de aplicar e/ou remover o surfactante de isoftiocianato funcional pode ser repetido uma ou uma pluralidade de vezes.

A presente invenção é também direcionada para um método para tratamento de eczema compreendendo os passos de 10 aplicar uma lisina derivada para uma área afetada por eczema, caracterizado por a lisina derivada compreender um a-nitrogênio e um ϵ -nitrogênio. Preferencialmente, um alcil substituinte compreendendo pelo menos aproximadamente 8 átomos de carbonos é associado com o a-nitrogênio. 15 Preferencialmente, pelo menos um grupo isoftiocianato funcional é associado com o ϵ -nitrogênio.

A presente invenção é adicionalmente direcionada para um método para tratamento de eczema compreendendo os passos de: aplicar um surfactante para uma área afetada por 20 eczema, caracterizado por o surfactante é representado pela seguinte estrutura química:



NCS

NCS

25 e caracterizado por o surfactante compreender uma porção não polar (NP) e uma porção polar (P), e caracterizado por pelo menos um grupo isoftiocianato funcional (NCS) ser associado com a porção polar e/ou não polar.

30 A presente invenção é ainda adicionalmente direcionada para um método para tratamento de eczema,

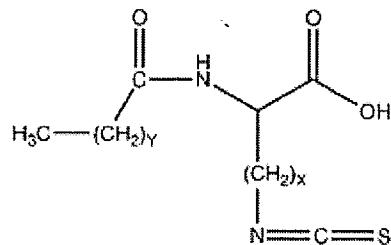
compreendendo o passo de: aplicar um surfactante ou um sal farmaceuticamente aceitável destes para uma área afetada por eczema, caracterizado por a forma pronatada de o surfactante ser representada pela seguinte estrutura 5 química:

F N

caracterizado por compreender um grupo alcil, cicloalcil, policicloalcil, heterocicloalcil, aril, alcaril, aralcil, alcoxi, alcanoil, aroil, alcenil, alcinil 10 e/ou ciano contendo aproximadamente 1 a aproximadamente 25 átomos de carbono(s), caracterizado por o átomo de carbono(s) pode ser um grupo de ligação para, ou parte de, um halôgeno, um N, O, e/ou S contendo porção, e/ou um ou mais grupos funcionais compreendendo alcoóis, ésteres, sais 15 de amônia, sais de fosfônio, e combinações destes; uma ligação para um dímero; uma ligação para um oligômero; e/ou uma ligação para um polímero; caracterizado por R_2 compreender NCS; e caracterizado por R_3-R_5 serem o mesmo ou 20 diferentes e compreender H; OH; um grupo alcil, cicloalcil, policicloalcil, heterocicloalcil, aril, alcaril, aralcil, alcoxi, alcanoil, aroil, alcenil, alcinil e/ou ciano contendo aproximadamente 1 a aproximadamente 25 átomos de carbono(s), caracterizado por o átomo de carbono(s) pode 25 ser um grupo de ligação para, ou parte de, um halôgeno, um N, O, e/ou S contendo porção, e/ou um ou mais grupos funcionais compreendendo alcoóis, ésteres, sais de amônia, sais de fosfônio, e combinações destes; uma ligação para um dímero; uma ligação para um oligômero; e/ou uma ligação para um polímero com a provisão que pelo menos um dos R_3-R_5 30 compreenda um grupo alcil, cicloalcil, policicloalcil, heterocicloalcil, aril, alcaril, aralcil, alcoxi, alcanoil,

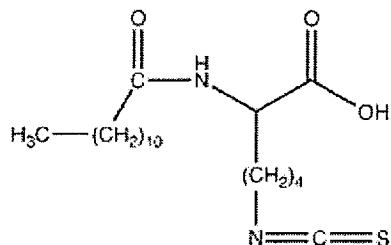
aroil, alcenil, alcinil e/ou ciano contendo aproximadamente 8 a aproximadamente 25 átomos de carbono(s).

Nesta concretização, o surfactante é preferencialmente representado pela seguinte estrutura química:

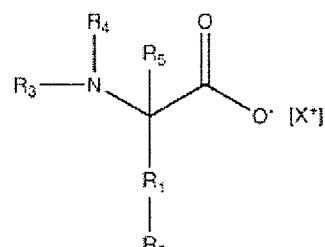


caracterizado por X compreender um intervalo inteiro de aproximadamente 1 a aproximadamente 25, e caracterizado por Y compreender um intervalo inteiro de aproximadamente 6 a aproximadamente 25.

pela seguinte estrutura química:



E outra concretização, a presente invenção é direcionada para um método para tratamento de eczema compreendendo o passo de: aplicar um surfactante ou um sal farmaceuticamente aceitável destes para uma área afetada por eczema, caracterizado por a forma pronatada de o surfactante ser representada pela seguinte estrutura química:



caracterizado por compreender um grupo alcil, cicloalcil, policicloalcil, heterocicloalcil, aril, alcaril, aralcil, alcoxi, alcanoil, aroil, alcenil, alcinil e/ou ciano contendo aproximadamente 1 a aproximadamente 25 átomo de carbono(s), caracterizado por o átomo de carbono(s) pode ser um grupo de ligação para, ou parte de, um halôgeno, um N, O, e/ou S contendo porção, e/ou um ou mais grupos funcionais compreendendo alcoóis, ésteres, sais de amônia, sais de fosfônio, e combinações destes; uma ligação para um dímero; uma ligação para um oligômero; e/ou uma ligação para um polímero; caracterizado por R₂ compreender NCS; caracterizado por R₃-R₅ ser o mesmo ou diferentes e compreender H; OH; um grupo alcil, cicloalcil, policicloalcil, heterocicloalcil, aril, alcaril, aralcil, alcoxi, alcanoyi, aroil, alcenil, alcinil e/ou ciano contendo aproximadamente 1 a aproximadamente 25 átomos de carbono(s), caracterizado por o átomo de carbono(s) pode ser um grupo de ligação para, ou parte de, um halôgeno, um N, O, e/ou S contendo porção, e/ou um ou mais grupos funcionais compreendendo alcoóis, ésteres, sais de amônia, sais de fosfônio, e combinações destes; uma ligação para um dímero; uma ligação para um oligômero; e/ou uma ligação para um polímero com a provisão que pelo menos um dos R₃-R₅ compreende um grupo alcil, cicloalcil, policicloalcil, heterocicloalcil, aril, alcaril, aralcil, alcoxi, alcanoil, aroil, alcenil, alcinil e/ou ciano contendo aproximadamente 8 a aproximadamente 25 átomos de carbono(s), caracterizado por X compreender um contra cátion tal como, mas não limitado para, metais alcali, metais terra alcalino, metais de transição, metais s-block s, metais d-block, metais p-block, NZ₄⁺, caracterizado por Z compreender, H, R₆, e/ou

OR₆, e caracterizado por R₆ compreender um grupo alcil, cicloalcil, policicloalcil, heterocicloalcil, aril, alcaril, aralcil, alcoxi, alcanoil, aroil, alcenil, alcinil e/ou ciano contendo aproximadamente 1 a aproximadamente 25 átomos de carbono(s), caracterizado pelo átomo de carbono(s) pode ser um grupo de ligação para, ou parte de, um halôgeno, um N, O, e/ou S contendo porção, e/ou um ou mais grupos funcionais compreendendo alcoóis, ésteres, sais de amônia, sais de fosfônio, e combinações destes; uma ligação para um dímero; uma ligação para um oligômero; e/ou uma ligação para um polímero.

De acordo com a presente invenção, o surfactante de isotiocianato funcional pode também ser associado com um ou mais surfactantes adicionais, caracterizado por os surfactantes adicionais serem selecionados de pelo menos um dos grupos compreendendo um surfactante não iônico, um surfactante aniónico, um surfactante catiônico, um catiônico zwitteriônico, e combinações destes.

Exemplos não limitantes de preferenciais surfactantes aniónico incluem tauratos; isetoionatos; alcil e alcil sulfatos de éter; succinamatos; alcil sulfonatos, alcilaril sulfonatos; olefin sulfonatos; alcoxi alcano sulfonatos; sais de sódio e potássio de ácidos graxos derivados de planta natural ou fontes animal ou sinteticamente preparados; sódio, potássio, amônia, e sais alcilatados de amônia de alcilatado e acilatados ácidos amino e peptídeos; sulfoacetatos alcilatados; sulfosuccinatos alcilatados; acilglicerídeo sulfonatos, alcoxiéter sulfonatos; ésteres de ácido fosfórico; fosfolipídeos; e combinações destes. Específicos surfactantes aniónicos contemplados para uso incluem, mas são para não significar limitado para, amônia

cocoil isetionato, sódio cocoil isetionato, sódio lauroil isetionato, sódio estearoil isetionato, sódio lauroil sarcosinato, sódio cocoil sarcosinato, sódio lauril sarcosinato, disódio laureth sulfosuccinato, sódio lauril sulfoacetato, sódio cocoil glutamato, TEA-cocoil glutamato, TEA cocoil alaninato, sódio cocoil taurato, pótassio cetil fosfato.

Exemplos não limitantes de preferências surfactantes catiônico incluem sais quartenários alcilatados de amônia 10 R_4NX ; amino-amidas alcilatadas $(RCONH-(CH_2)_n)NR_3X$; alcilimidazolininas; alcoxilatadas aminas; e combinações destes. Exemplos específicos de surfactantes aniónico contemplados para uso inclui, mas são para significar não limitar para, cetil cloreto de amônia, cetil amônio bromide, lauril cloreto de amônia, lauril amônio bromide, 15 stearil cloreto de amônia, estearil amônio bromide, cetil dimetil cloreto de amônia, cetil dimetil amônio bromide, lauril dimetil cloreto de amônia, lauril dimetil amônio bromide, estearil dimetil cloreto de amônia, estearil 20 dimetil amônio bromide, cetil trimetil cloreto de amônia, cetil trimetil amônio bromide, lauril trimetil cloreto de amônia, lauril trimetil amônio bromide, estearil trimetil cloreto de amônia, estearil trimetil amônio bromide, lauril dimetil cloreto de amônia, estearil dimetil cetil 25 disebo dimetil cloreto de amônia, dicetil cloreto de amônia, dilauril cloreto de amônia, dilauril amônio bromide, distearil cloreto de amônia, distearil amônio bromide, dicetil metil cloreto de amônia, dicetil metil amônio bromide, dilauril metil cloreto de amônia, distearil metil 30 cloreto de amônia, distearil metil amônio bromide, disebo dimetil cloreto de amônia, disebo dimetil amônio sulfato,

di(sebo hidrogenatado) dimetil cloreto de amônia, di(sebo hidrogenatado) dimetil amônio acetato, disebo dipropol amônio fosfato, disebo dimetil amônio nitrate, di(coconutalcil)dimetil cloreto de amônia, 5 di(coconutalcil)dimetil amônio bromide, sebo cloreto de amônia, cloreto de amônia de coqueiro, estearamidopropil cloreto PG-dimônio fosfato, estearamidopropil etildimônio etosulfato, estearimidopropildimetil (miristil acetato) cloreto de amônia, stearamidopropyl dimetil cetearil amônio 10 tosilato, estearamidopropil dimetil cloreto de amônia, estearamidopropil dimetil amônio lactato, diseboil oxietil dimetil cloreto de amônia, behenamidopropil PG dimônio cloreto, dilauril dimetil cloreto de amônia, distearli dimetil cloreto de amônia, dimiristil dimetil cloreto de 15 amônia, dipalmitil dimetil cloreto de amônia, distearil dimetil cloreto de amônia, estearamidoproil PG-dimônio cloreto fosfato, estearamidopropil etildiamônio etosulfato, estearamidopropil dimetil (miristil acetato) cloreto de amônia, estearimidopropil diemtil cetaril amônio tosilato, 20 estearamido propil dimetil cloreto de amônia, estearamidopropil dimetil amônio lactati.

Exemplos não limitantes de preferenciais surfactantes não iônico incluem alcoóis, alanolamidas, óxidos de amina, ésteres (incluindo glicerídeos, etoxilatado glicerídeos, 25 poligliceril ésteres, sorbitan ésteres, carbohidrato ésteres, etoxilatado ácidos carboxílico, ácido fosfórico triésteres), éteres (incluindo etoxilatado alcoóis, alcil glucosidos, etoxilatado poxido de polipropileno éteres, alcilatado óxidos polietileno, alcilatado óxidos de 30 polipropileno, alcilatado PEG/PPO copolímeros), silicone copolióis. Específicos exemplos de surfactantes não iônico

contemplados para uso incluem, mas são para não significar limitado para, cetearyl álcool, ceteareth-20, nonoxinol-9, C12-15 pareth-9, POE(4) lauril éter, cocamide DEA, glicol distearate, gliceril estearato, PEG-100 estearato, sorbitan 5 estearato, PEG-8 laurato, poligliceril-10 trilaurato, lauril glucoside, octilfenoxi-polietoxietanol, PEG-4 laurato, poligliceril diisostearato, polisorbato-60, PEG-200 isostearil palmitato, sorbitan monooleato, polisorbato-80.

10 Exemplos não limitantes de preferidos surfactantes zwitteriônico ou anfotérico incluem betainas; sulfainas; hidroxisulfainas, amido betainas, amidosulfo betainas; e combinações destes. Exemplos específicos de surfactantes anfotéricos contemplados para uso incluem, mas são para não 15 significar limitado para, cocoamidopropil sulfaina, cocoamidopropil hidroxil sulfaina, cocoamidopropilbetaina, coco dimetil carboximetil betaina, lauril dimetil carboximetil betaina, lauril dimetil alfacarboxietil betaina, cetil dimetil carboximetil betaina, cetil dimetil 20 betaina, lauril (2-bishidroxi) carboximetil betaina, stearil bis-(2-hidroxietil) carboximetil betaina, oleil dimetil gamma-carboxipropil betaina, lauril bis-(2-hidroxipropil)alfa carboximetil betaina, coco dimetil sulfopropil betaina, estearil dimetil sulfopropil betaina, 25 lauril dimetil sulfoetil betaina, lauril bis(2-hidroxietil) sulfopropil betaina, oleil betaina, cocamidopropil betaina.

A invenção é adicionalmente descrita pelos seguinte exemplos.

EXEMPLO 1

30 **Preparação de uma mistura de Nn-lauroil-N_F-isotiocianato-L-Lisina com Ng,N_F-bis-lauroil-L-lisina**

Uma proveta de 1 litro equipada com uma pá de agitação mecânico de aço inoxidável foi carregada com 100 ml de 1 M NaOH (0,100 mol). Foi inicialmente agitado e a proveta resfriada para - 5 °C a -10 °C usando um banho de gelo/sal. Depois, 23,4 g (0,100 mol) de N₈-benzilidena-L-lisina (preparada via o método de Bezas, B e Zervas, L, JACS, 83, 1961, 719-722) foi acrescentada. Imediatamente depois e enquanto mantinha uma solução fria, 140 ml (0,140 mol) de pré resfriado (em um banho de sal/gelo) 1 M NaOH e 10 26,1 ml de cloreto de lauroil foi acrescentado em duas porções iguais durante um período de 6 minutos. A mistura foi agitada por mais de 10 minutos a -5 a -10 °C, então o banho de gelo foi removido e a mistura da reação foi permitida para agitar por outra 1 hora enquanto aquecia 15 para a temperatura ambiente. Depois, a mistura da reação foi resfriada usando um banho de sal/gelo e então concentrada suficiente HCl foi acrescentado para ajustar o pH para 7,5-7,8. Com o pH a 7,5-7,8 e continuando resfriar e agitar, 4,6 mL (60% de estequiométrica, 0,068 mol) de 20 tiofosgênio foi acrescentado a conta gota via funil adicional pelo período de 1 hora. Durante este tempo, suficiente 1 M NaOH foi acrescentado para manter o intervalo do pH entre 7,5-7,8. Depois da adição de tiofosgênio foi completada, adicional 1 M NaOH foi 25 acrescentado quando necessário até o pH estabilizar no intervalo de 7,5-7,8. Em seguida, suficiente 30% NaOH foi acrescentado para ajustar o pH para aproximadamente 8,5. Em seguida, 12 mL (0,051 mol) de cloreto de lauroil foi rapidamente acrescentado, seguido por suficiente 1 M NaOH 30 para tornar o pH no intervalo de 8,00 - 8,50. Em seguida, suficiente HCl concentrado foi acrescentado para ajustar o

pH para 1,5. A mistura da reação foi filtrada via filtração a vácuo, e o precipitado lavado com diluído HCl (pH = 2). O produto, um sólido branco úmido foi seco a vácuo enquanto aquecia para 60°C. Os 45,19 g do produto sólido branco foi recuperado, uma mistura de predominantemente N_a-lauroil-N₈-isotiocianato-L-lisina e N_a,N₈-bis-lauroil-L-lisina (determinada via análise de LC-MS). Ambos os componentes nesta mistura podem ser simultaneamente convertidos em surfactantes aniónica (carboxilato) via reação com aquoso NaOH para render uma solução aquosa limpa dos surfactantes.

EXEMPLO II

Preparação de Ng-lauroil-NgHSOtiocianato-L-Lisina Puro

Passo 1: Preparação de Ng-lauroil-Ng-carbobenzoxi-L-Lisina

15 60,0 g de N₈-cbz-L-Lisina (cbz é carbobenzoxi) adquirido de Atomole Scientific Company, LTD foi acrescentado para uma proveta de três litros junto com 1200 ml de água RO e a mistura foi agitada. Em seguida, 39 ml de 30% NaOH aquoso foi acrescentado, resultando em 20 dissolução do N₈-cbz-L-Lisina. A solução resultante foi resfriada em um banho de gelo e então 52,5 ml de cloreto de lauroil foi acrescentado. O banho de gelo foi removido 30 minutos depois, e agitado continuadamente por seis horas adicionais, tempo no qual 18 ml de ácido de hidroclórico 25 concentrado foi acrescido. A mistura da reação foi então filtrada via filtração a vácuo, o produto sólido branco lavado com 1 M aquoso HCl, e então o produto sólido foi secado a vácuo enquanto aquecido a 85°C. 96,5g de produto sólido branco seco foi obtido. O produto é adicionalmente 30 purificado por dissolvendo-o em metanol, filtrado de qualquer precipitado insolúvel, e removido o metanol a

vácuo para recuperar um produto sólido branco (mp 99,5 - 103,0 °C)

Passo 2: Preparação de Ng-lauroil-N⁸cloreto de amônia-L-Lisina

5 10,0 g de N_a-lauroil-N₈-carbobenzoxi-L-Lisina foi pesada em um frasco Erlenmeyer de um litro equipado com uma barra magnética. 150 ml de ácido hidroclórico concentrado foi acrescentado e a solução foi agitada aquecida em um banho de óleo a 104°C, então deixada para resfriar com o 10 banho de óleo retornando para a temperatura ambiente. a solução foi então resfriada para 9°C por aproximadamente quatro horas, durante este tempo uma massa grande branca de precipitada foi formada. A mistura da reação foi filtrada a vácuo e lavada com uma pequena quantidade de 15 frio 1 M HCl. O produto da reação sólido branco foi então seco a vácuo enquanto foi aquecido para 78°C, rendendo 7,89g do produto sólido branco (mp 191 - 193 °C).

Passo 3: Preparação de Ng-lauroil-Ng-isotiocianato-L-Lisina

20 0,46 mL de tiofosgeno foi acrescentada para 30 mL de diclorometano em um frasco Erlenmeyer de 125 ml equipado com um barra magnética. Para esta solução foi acrescentado a conta gota durante 15 minutos uma solução consistindo de 2,00 g N_a-lauroil-N₈-cloreto de amônia-L-Lisina, 10 mL de 25 água RO, e 2,7 mL 20% aquoso NaOH. Foi continuamente agitada por 30 minutos adicionais, após o que ácido hidroclórico concentrado suficiente foi acrescentado para baixar o pH para 1 como indicado por teste com papel pHdrion. A solução da reação foi então transferida em um 30 funil separador e a camada turva funda de diclorometano foi isolada e seca com sulfato de magnésio anidro e filtrada

por gravidade. Para o filtrado foi acrescentado 50 ml de hexanos. A solução foi então concentrada via remoção de 34 ml de solvente via destilação trap-to-trap e então colocada em um congelador a -19°C. Uma massa de precipitado branco 5 formada depois de umas poucas horas e foi isolada via filtração a vácuo e então seca a vácuo por 2 horas. Os 1,130 g de um produto de pó sólido ligeiramente branco foi obtido [mp 37,0 - 39,0 °C; IR (cm⁻¹), 3301 sb, 2923s, 2852s, 2184m, 2099s, 1721 s, 1650s, 1531 s, 1456m, 1416w, 10 1347m, 1216m, 1 136w]. Análise (Midwest Microlab, LLC): Calculado: C, 61,58%; H 9,25%; N, 7,56%; O, 12,95%; S, 8,65%. Afetivo: C, 61,64%; H, 9,21 %; N, 7,58%; O, 13,01 %; S, 8,55%.

Passo 4: Isolação de Sódio Ng-lauroil-Ng-isotiocianato-L-Lisinati via liolização.

0,147 g de Na-lauroil-N₈-isotiocianato-L-Lisina foi combinada e agitada com 2 g de água RO e 0,39 ml de 1,00 M NaOH em um frasco de fundo redondo de gargalo simples de 50 mL e filtrado em um frasco de fundo redondo de gargalo simples de 250 mL para render uma solução clara âmbar pálido. O frasco foi então imerso enquanto girava em um banho de gelo seco/acetona para render um sólido revestindo a parede do frasco, sobre o qual o frasco foi evacuado (0,10 mm Hg) e removido do banho de gelo. Evacuação por uma hora rendeu um pó sólido branco seco do surfactante solúvel em água Sódio Na-lauroil-N₈-isotiocianato-L-Losinato. [mp 47 - 55 °C para pequenas gotas de líquido viscoso claro incolor; IR (óleo mineral mull, cm⁻¹), 3300m amida N-H str; 2188s, 2107s N=C str; 1627s, amida C=O str; 1593s 20 carboxilato C=O str]

EXEMPLO III

Preparação de uma Formulação de Duas Partes para o Tratamento de Eczema

Uma formulação de duas partes para aplicação tópica para a pele foi preparada como segue:

5 Parte I: Um 25% por mistura de massa de Na-laurooil-N₈-isotiocianato-L-Lisina em fluido Dow Corning DC344 (uma mistura de octametil-ciclotetrasiloxane e decametil-ciclopentasiloxane) foi preparada em um pilão e argamassa para produzir uma paste que foi carregada em uma seringa descartável plástica de 5 ml. Uma agulha de seringa não foi empregada. Pelo contrário, a fim de dispensar a seringa foi tampada exceto quando dispensando sem uma agulha de seringa na palma de uma das mãos ocorrer.

10

Parte II: A Parte II consistiu de Loção Hidratante Cetaphil para qual adicional amina trietanol (TEA) foi acrescentada tal que a concentração da adicional amina trietanol foi 0,006 g amina trietanol por grama da loção, elevando o pH da Loção de Cetaphil para 7,74 a 8,77.

15

Instrução preferida para a Aplicação da Formulação para a pele: Uma porção de 0,2 ml da mistura de Na-laurooil-N₈-isotiocianato-L-Lisina/DC34 é dispensada da seringa para a palma da mão (aproximadamente 0,13 g da mistura). Em seguida, duas seringadas completas da loção de Cetaphil/TEA é dispensada em cima da mistura de Na-laurooil-N₈-isotiocianato-L-Lisina/DC34 (aproximadamente 2,8 g da loção). Depois, usando o dedo indicador da outra mão, os componentes são misturados cuidadosamente por aproximadamente 30 segundos, durante este tempo a água insolúvel de Na-laurooil-N₈-isotiocianato-L-Lisina precursor surfactante é deprotonado para render o surfactante aniónica solúvel em água (carboxilato) e render uma

20

25

30

homogênea loção branca lisa (ist reduz o pH para 7,4). Esta mistura é então aplicada para as áreas afigidas por esfregar suavemente sobre a área como seria a aplicação de qualquer outra loção hidratante. O tratamento é recomendado 5 de duas a três vezes por dia até os sintomas de a eczema retroceder.

EXEMPLO IV

Preparação de um Formulação de Uma Parte para o Tratamento de Eczema

10 Uma formulação de uma parte para aplicação tópica para a pele foi preparada como segue:

Primeiro, 0,00025% (por peso; 5,0 micromolar) de Sódio N<<-lauroil-N₈-isotiocianato-L-Lisinato, o sal de cálcio do material provido no passo três do Exemplo II, foi 15 misturado com 2% Lauril PEG-10 Metil Éter Dimeticona (comercialmente disponível de Clear Chemical Corporation, Holland, Michigan) que foi QS para alcançar 100% com 2,6,10,15,19,23-Hexametiltetracosane (comercialmente disponível de Sigma-Aldrich). Será entendido que a 20 concentração de Sódio N<<-lauroil-N₈-isotiocianato-L-Lisinato pode está no intervalo de aproximadamente 0,000001% a aproximadamente 50%. Exemplos não limitantes de concentrações adicionais incluem 0,0005%, 0,005%, 0,005%, 0,005%, 0,05%, 0,5%, 5% - apenas para citar algumas. Será 25 adicionalmente entendido que a concentração de Lauril PEG-10 Metil Éter Dimeticona pode está no intervalo de aproximadamente 0,00001% a aproximadamente 50%.

30 Instruções Preferenciais para Aplicação da Formulação de Uma Parte para a pele: Uma porção de 0,1-1,0 ml da formulação de uma parte é dispensada de um recipiente na palma de uma das mãos para subsequente administração para

uma área afetada e/ou é dispensada diretamente sobre a área afetada por esfregar suavemente sobre a área como seria a aplicação de qualquer outra loção hidratante. O tratamento é recomendado de uma a quatro vezes por dia até os sintomas 5 de a eczema retroceder.

EXEMPLO V

Preparação de uma Formulação de Uma Parte para o Tratamento de Eczema

Uma formulação de uma parte a base do óleo para 10 aplicação tópica para a pele foi preparada como segue:

O Sódio N_a-laurooil-N₈-isotiocianato-L-Lisinato liofilizado (0,15 g) é dissolvido em 29,85 g de óleo de jojoba refinado enquanto agitado e aquecido para 50°C para dar uma solução transparente e incolor que é 0,50% por 15 massa Sódio N_a-laurooil-N₈-isotiocianato-L-Lisinato. Em seguida, 0,10 g desta solução foi combinada com 69,90 g de óleo de jojoba refinado, 20,0 g de óleo mineral pesado, e 10,0 g de esqualano para render uma formulação a base de óleo que é 0,00050% por massa Sódio N_a-laurooil-N₈- 20 isotiocianato-L-Lisinato. Os óleos empregados são providos com o propósito de ilustração, e não são para ser construído como limitação da invenção de qualquer maneira. Tal como, os óleos podem ser líquidos, sólidos, ou gel, e 25 podem ser sintéticos ou de origem natural e incluem mas não são limitados para graxas, ésteres, lipídeos, gordurosos, glicerídeos, silicones cíclicas, silicones lineares, silicones reticulada, alcil silicones, silicone copolióis, silicone copolióis alcilatadas, e/ou hidrocarbonos, e/ou 30 versões etoxilatadas de todos estes.

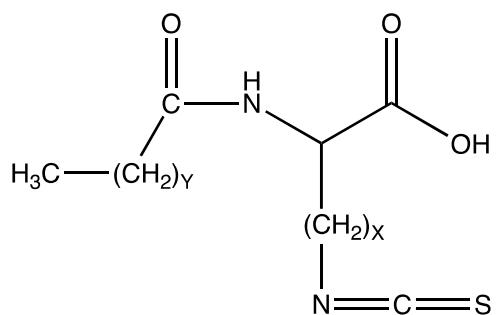
A descrição precedente meramente explica e ilustra a invenção e não será limitada para estas, exceto na medida

que as reivindicações anexas são assim limitadas, um experiente na matéria a luz da descrição ser capaz de fazer modificações sem se afastarem do escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Um Surfactante caracterizado por:

um surfactante funcional isoftiocianato, em que o surfactante funcional isoftiocianato compreende um grupo funcional isoftiocianato associado a um átomo de carbono alifático e / ou aromático do surfactante funcional isoftiocianato e em que a forma protonada do surfactante é representada pela seguinte estrutura química:



em que X compreende um número inteiro que varia de 1 a 25, e em que Y compreende um número inteiro que varia de 6 a 25.

2. Surfactante de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

a forma protonada do surfactante ser representada pela seguinte estrutura química:

