

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1996-1459**
(22) Přihlášeno: **29.09.1995**
(30) Právo přednosti: **30.09.1994 FR 1994/9412088**
(40) Zveřejněno: **12.02.1997**
(Věstník č. 2/1997)
(47) Uděleno: **22.06.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **16.08.2006**
(Věstník č. 8/2006)
(86) PCT číslo: **PCT/FR1995/001266**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1996/010575**

(11) Číslo dokumentu:

296 973

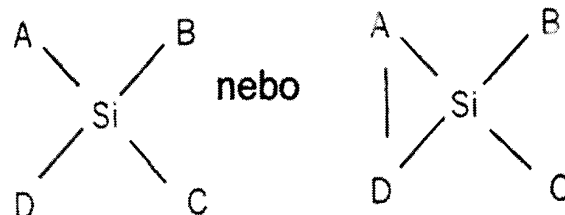
(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. CL.:
C07F 7/18 (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01)
A61K 8/58 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
EP 295 983; EP 395 433; EP 368 481; EP 273 266; US 4 006 226; US 4 039 666; CS 153 256.

(73) Majitel patentu:
EXSYMOL, Monaco, MC
(72) Původce:
Seguin Marie Christine, Monaco, MC
Gueyne Jean, Monaco, MC
Nicolay Jean Francois, Villefranche-sur-Mer, FR
Franco André, Menton, FR
(74) Zástupce:
KANIA, SEDLÁK, SMOLA Patentová a známková
kancelář, Ing. Jiří Malůšek, Mendlovo nám. 1a, Brno,
60300

organismu.



(54) Název vynálezu:
**Sloučenina na bázi křemíku, její použití a
přípravek, který ji obsahuje**

(57) Anotace:
Sloučenina na bázi křemíku, kdy je po její hydrolýze in vivo uvolňována biologicky aktivní silylová sloučenina a alespoň jeden stabilizátor, přičemž sloučenina na bázi křemíku má obecný vzorec, kde A a D jsou zbytky, přičemž jejich hydrolýzní produkt A-H a/nebo D-H je stabilizátor vybraný ze skupiny sestávající z karboxylových kyselin s uhlíkovým řetězcem obsahujícím alespoň 5 uhlíkových atomů, fenolů, hydroxykarboxylových kyselin jako jsou alfa- a beta-hydroxykyseliny, glukuronidy, sloučeniny obsahující několik alkoholových nebo fenolových skupin zejména vicinální alkoholové nebo fenolové skupiny jako jsou glykoly, katecholy a katecholaminy, polyethylen-glykoly, polyoly jako je glycerol, monosacharidy jako je L-threosa, L-ribose nebo sorbitol, fenolové kyseliny jako kávová kyselina a esterifikované deriváty, dvojsytné kyseliny jako je kyselina malonová a některé sloučeniny mající konkrétní geometrii uzpůsobenou pro stabilizaci komplexů silylu ve vodném prostředí jako jsou tropolony, přičemž B je zbytek, jehož hydrolýzní produkt je vybrán ze sloučenin reprezentovaných A-H a D-H nebo alkyl a C je uhlíkový zbytek jako je alkyl, alkenyl, alkyn, arylalkyl nebo zbytek ze skupiny arylů s výjimkou fenylu. Použití sloučeniny pro výrobu terapeutického, dietetického nebo kosmetického přípravku s regeneračním, antidegeneračním, normalizujícím a metabolismus stimulačním účinkem, s účinkem působení proti

CZ 296973 B6

Sloučenina na bázi křemíku, její použití a přípravek, který je obsahuje

Oblast techniky

5

Vynález se týká sloučeniny s biologicky aktivním křemíkem, zvláště při kontaktu s živými tkáněmi, terapeutického a kosmetického použití těchto sloučenin.

10

Dosavadní stav techniky

Křemík je velmi běžným prvkem v přírodě a je obecně znám ve své anorganické formě, jako například oxid křemičitý nebo křemičitan, a rovněž ve formě syntetických polymerů silikonů. Tyto sloučeniny křemíku jsou málo rozpustné nebo zcela nerozpustné ve vodním médiu, což vysvětluje jejich slabé působení na úrovni živých organismů. Silikony jsou zvláště charakterizovány velkou netečností vůči biologickým médiím a tedy představují velkou biokompatibilitu.

Avšak křemík, dokonce ve velmi malých množstvích, hraje důležitou biologickou roli a musí být považován za základní prvek pro život. Bylo prokázáno, že křemík zasahuje do struktury pojivových tkání při vzájemném působení s glykosaminoglykany a proteiny. Je jedním ze základních prvků komplexů proteiny–glykosaminoglykany nacházejících se v mimobuněčných maticích těchto tkání. Křemík rovněž spolupůsobí s glykosaminoglykanem ve vývoji chrupavkovitých tkání. Rovněž je známo, že křemík hraje důležitou roli ve tvorbě kostí, kde podporuje mineralizační procesy.

25

Kromě toho může být křemík považován za podstatnou složku kolagenu a myslíme si, že hraje důležitou roli v procesu retikulace kolagenních vláken.

Křemík se rovněž podílí na buněčném metabolismu a byl by zvláště výhodný pro metabolickou aktivitu osteoblastů. Kromě schopnosti síťování křemíku a jeho vlivu na metabolickou aktivitu některých buněk se zdá, že vysoký obsah křemíku ve tkáních spolu s obsahem glykosaminoglykanu je charakteristický pro zdravé a metabolicky aktivní tkáně.

30

Současné výzkumy směřují k podpoře myšlenky, že křemík ovlivňuje četné biologické mechanismy. Nedávné studie dokonce prokázaly, že křemík hraje důležitou roli při vylučování hliníku v biologických systémech.

35

Přihlašovatelovy studie prokázaly, že sloučeniny křemíku by mohly tvořit určitou formu křemíku přizpůsobitelného organismu (v protikladu k anorganickému křemíku nebo silikonům) pod podmínkou, že by měl charakteristiku existujícího vodního roztoku ve formě rozpustných oligomerů s nízkou relativní molekulovou hmotností. Další důležitou charakteristikou aktivity oligomerů ve vodním médiu je přítomnost četných funkcí Si–OH. Tedy je zřejmé, že biologické vlastnosti těchto sloučenin přizpůsobitelných organismem jsou pozorovány pouze tehdy, pokud tvoří rozpustné oligomery ve vodním roztoku, což je důsledkem řetězce siloxanových vazeb Si–O–Si, bohatých na funkce Si–OH.

45

Kromě faktu, že přítomnost vysoce polarizovaných vazeb Si–OH propůjčuje oligomerům svou rozpustnost ve vodě, myslíme si v současnosti, že část pozorovaných vlastností je způsobována faktem, že chemické druhy, zapojené do většiny výše uvedených biologických mechanismů jsou nějakou rozpustnou formou výskytu křemíku, kyseliny orthokřemičité, vzorce $\text{Si}(\text{OH})_4$. Tato sloučenina existuje pouze ve velmi nízkých koncentracích ve vodě, protože má velmi silný sklon k polykondenzaci, aby se vytvořil oxid křemičitý.

50

Následně jsme výzkumem zajistili více stabilní produkty podobné kyselině orthokřemičité, a to chemickou modifikací funkcí Si–OH. Rychle se ukázalo, že tyto funkce měly zásadní význam

55

pro biologickou aktivitu. Dále jsme věděli, že řada přirozených sloučenin, mezi nimi taniny a katecholaminy byly schopny tvořit komplexy s kyselinou orthokřemičitou a jako takové byly schopny zvyšovat svou stabilitu v roztoku. Tyto komplexy by mohly být podkladem pro způsob, jak transportovat kyselinu orthokřemičitou v organismu a v této formě by buňky mohly předkládat křemík. Přesto je jejich stabilita dosud příliš slabá pro uskutečňování farmakologicky aktivních produktů.

Je známo využití organokřemičitých sloučenin jako vytvrzovacích činitelů fixovaných na síly z organokřemičitých polymerů jako jsou alkoxysilylové etery popsané ve spise DE 29 29 225 nebo organokřemičité sloučeniny obsahující vinyl popsané ve spise EP-A-0 395 433.

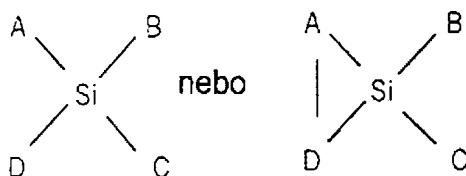
Existuje také popis využití dialcoxysilylenoleterů jakožto činitelů k ukončení syntézy polysilyloxanů ve spise DE 32 40 971 nebo fluoroformových sloučenin obsahující skupinu organosilikonů, které mají úlohu retikulačních činitelů pro fixaci silikonů, což je uvedeno ve spise EP-A-0 368 481.

Ve spise EP-A-0 227 025 je popsána sloučenina na organosilylové bázi s fluorem využívaná jako činidlo k renovaci magnetických pásků.

Cílem vynálezu je představit sloučeninu na bázi křemíku, která by měla biologicky hydrolyzovatelné vazby, zvláště při kontaktu s živými tkáněmi, a kterou umožní získat oligomery s biologicky aktivními funkcemi Si-OH.

Podstata vynálezu

Výše uvedené nedostatky odstraňuje do značné míry sloučenina na bázi křemíku, kdy po její hydrolyze *in vivo* uvolňuje biologicky aktivní vinylovou sloučeninu a alespoň jeden stabilizátor, přičemž sloučenina na bázi křemíku má obecný vzorec



kde A a D jsou nezávislé zbytky, přičemž jejich hydrolyzní produkt A-H a/nebo D-H je stabilizátor vybraný ze skupiny sestávající z karboxylových kyselin s uhlíkovým řetězcem obsahujícím alespoň 5 uhlíkových atomů, fenolů, hydroxykarboxylových kyselin jako jsou alfa- a beta-hydroxykyseliny, glukuronidy, sloučeniny obsahující několik alkoholových nebo fenolových skupin, zejména vicinální alkoholové nebo fenolové skupiny jako jsou glykoly, katecholy a katecholaminy, polyethylenglykoly, polyoly jako je glycerol, monosacharidy jako je L-threosa, L-ribosa nebo sorbitol, fenolové kyseliny jako kávová kyselina a esterifikované deriváty, dvojsytné kyseliny jako je kyselina malonová a některé sloučeniny mající konkrétní geometrii uzpůsobenou pro stabilizaci komplexů síly ve vodném prostředí jako jsou tropolony, přičemž B je zbytek, jehož hydrolyzní produkt je vybrán ze sloučenin reprezentovaných A-H a D-H nebo alkyl a C je uhlíkový zbytek jako je alkyl, alkenyl, alkin, arylalkyl nebo zbytek ze skupiny arylů s výjimkou fenylu.

Ve výhodném provedení vynálezu sloučenina uvolňuje po hydrolyze *in vivo* biologicky aktivní silylovou sloučeninu a alespoň jeden stabilizátor, přičemž silylová sloučenina je vybrána ze skupiny sloučenin: kaproyl-diethoxysilan, 2-oxo-benzoyloxy-ethoxymethylsilan, ethoxymethylsilyl-2-oxo-oktanát, dimethylsilyl-2-oxo-oktanát, 2,2-ethoxymethyl-4-oxo-5-methyl-1,3-dioxa-2-cyklosilan, 2,2-dimethyl-*tert*-butoxy-4-oxo-1,3-dioxa-2-silan a 2,2-ethoxy, n-oktyl-4-oxo-benzo-1,3-dioxa-2-silan.

Ještě dalším výhodným provedením je použití sloučeniny podle vynálezu, pro výrobu terapeutického, dietetického nebo kosmetického přípravku s regeneračním, antidegeneračním, normalizujícím a metabolismus stimulujícím účinkem, s účinkem působení proti volným radikálům nebo antiglykační účinek nebo všeobecně ke stimulaci obrany lidského nebo zvířecího organismu.

Ještě dalším výhodným provedením vynálezu je přípravek vykazující protizánětlivý účinek pro léčbu artrózy, jehož podstatou je, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu na bázi křemíku podle vynálezu, kterou je dimethylsilyl-L-hydroxyprolin. S výhodou je tento přípravek ve formě tobolek.

Ještě dalším výhodným provedením vynálezu je přípravek vykazující regenerační účinek pro restrukturalizaci mikrocév, jehož podstatou je, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu na bázi křemíku podle vynálezu, kterou je dimethyldidekanoyloxysilan. S výhodou je tento přípravek ve formě tobolek.

Ještě dalším výhodným provedením vynálezu je přípravek vykazující protizánětlivý, protitokový, analgetický a regenerační účinek pro léčbu erythémů, jehož podstatou je, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu na bázi křemíku podle vynálezu, kterou je 2-oxo-benzyloxydimethylsilan. S výhodou je tento přípravek ve formě olejovitého gelu.

Ještě dalším výhodným provedením vynálezu je přípravek vykazující protizánětlivý účinek pro léčbu tendinitidy sportovců, jehož podstatou je, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu na bázi křemíku podle vynálezu, kterou je 2-oxo-benzyloxydimethylsilan. S výhodou je tento přípravek ve formě masážního olejovitého krému.

Ještě dalším výhodným provedením vynálezu je přípravek vykazující účinek proti volným radikálům a antiglykačním účinkem pro léčbu kataraktů, jehož podstatou je, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu na bázi křemíku podle vynálezu, kterou je. S výhodou je dimethylsilyl-2,3,5,6-askorbát součástí oční masti.

Ještě dalším výhodným provedením vynálezu je přípravek vykazující normalizační účinek proti procesu stárnutí a záchvatům únavy, jehož podstatou je, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu na bázi křemíku podle vynálezu, kterou je dimethylsilyl-2,3,5,6-askorbát. S výhodou je tento přípravek ve formě želatinových tobolek.

Ještě dalším výhodným provedením vynálezu je přípravek vykazující kosmetický účinek proti volným radikálům, jehož podstatou je, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu na bázi křemíku podle vynálezu, kterou je ethoxymethylsilyl-2-oxo-oktanoát. S výhodou je tento přípravek ve formě rtěnky či maskary.

Příklady provedení vynálezu

Ve sloučenině podle vynálezu, jak byla definována výše, jsou zbytky, které jsou biologicky hydrolyzovatelné, následně zbytky, připojenými k i atomem kyslíku, atomem dusíku nebo atomem síry. Když je atom křemíku přímo připojen k atomu kyslíku, jsou těmito radikály s výhodou zbytky acyloxy nebo aryloxy (jako například fenoxys zbytky) nebo dokonce vinyloxy zbytky. Tato výhoda může být vysvětlena tím, že je nutné dosáhnout uvolnění alespoň jednoho stabilizátoru po hydrolýze hydrolyzovatelných vazeb. Nejlepšími stabilizátory jsou karboxylová kyselina, která je výsledkem hydrolýzy acyloxy zbytků, fenol, který je výsledkem hydrolýzy aryloxy zbytků a enol, který je výsledkem hydrolýzy vinyloxy zbytků.

Když je křemík připojen atomem síry, jsou hydrolyzovatelnými zbytky s výhodou thioesterové nebo arylové nebo alkylthioetherové zbytky.

Když je křemík připojen atomem dusíku, jsou hydrolyzovatelnými zbytky s výhodou aminy mono nebo disubstituované uhlovodíkovými řetězci, substituované nebo nesubstituované jednou nebo více funkčními skupinami, nebo arylem nebo alkylamidy.

5

Zbytky připojené k Si, které nejsou hydrolyzovatelné, jsou zbytky, představující vazbu Si–C a těmi mohou být uhlovodíkové zbytky, například alkylové, alkenylové, arylalkylové a arylové zbytky, avšak u arylových zbytků vyjma typu fenylu. Tato výjimka je dána faktem, že sloučeniny typu fenyl–Si–OH, získané hydrolyzou hydrolyzovatelných vazeb, představují negativní účinky na živé organismy a jsou zvláště toxické pro játra, slinivku břišní, kostní dřeň a srdeční sval (viz

10

článek „Bioactive silanes et siloxanes“ R. R. Le Vier v L'actualit, Chimique, březen 1986, strany 89–91). Nehydrolyzovatelnými zbytky mohou být rovněž fluoralkylové nebo fluoralkenylové typy zbytků fluorizovaného uhlíku.

15

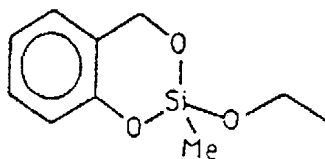
Je nutno poznamenat, že jsou vyloučeny všechny další typy biologicky nehydrolyzovatelných vazeb, a zvláště vazby Si–O–Si, známé svou chemickou netečností a absencí reaktivity s ohledem na biologická média.

Příklady sloučenin podle vynálezu jsou dány níže:

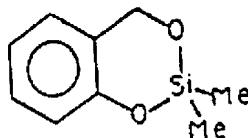
20

Deriváty salicylového alkoholu (nebo 2–hydroxybenzylalkoholu):

2–oxo–benzyloxy–ethoxymethylsilan



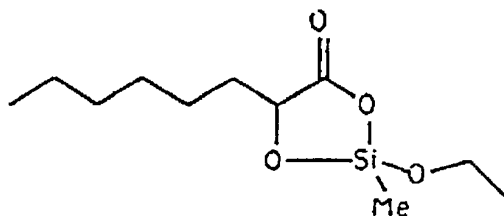
2–oxo–benzyloxy–dimethylsilan



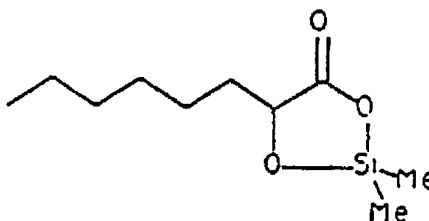
25

Deriváty alfa-hydroxy-kyselin

Ethoxymethylsilyl-2–oxo–oktanoát

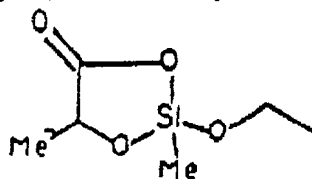


Dimethylsilyl-2–oxo–oktanoát



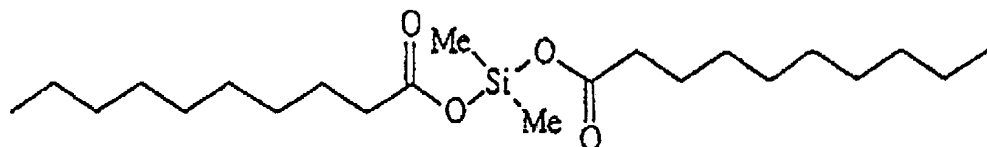
30

2,2-ethoxymethyl-4-oxo-5-methyl-1,3-dioxan-2-cyklosilan nebo ethoxymethylsilyl-laktát:



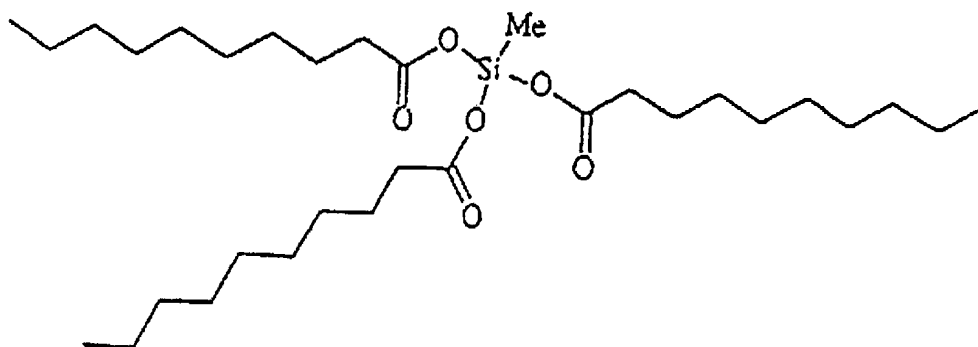
Deriváty kyselin s dlouhým řetězcem

Dimethyldidekanoyloxysilan

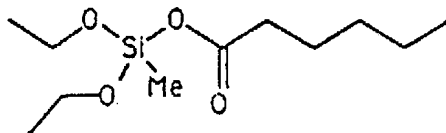


5

methylsilantridekanoylester

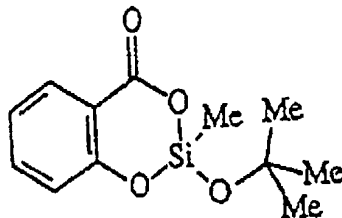


Kaproyldiethoxysilan

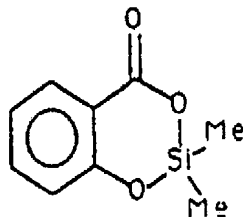


10 Deriváty kyseliny salicylové

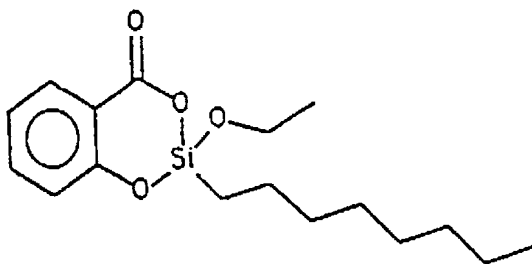
2,2-methyl, *tert*-buthoxy-4-oxo-1,3-dioxa-2-silan



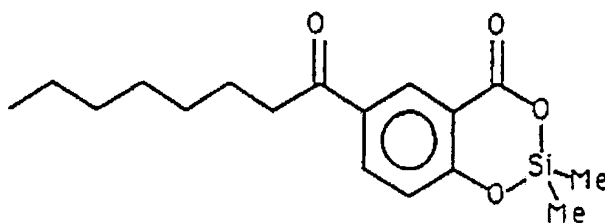
2,2-dimethyl-4-oxobenzo-1,3-dioxa-2-silan



2,2-ethoxy, n-oktyl-4-oxobenzo-1,3-dioxa-2-silan

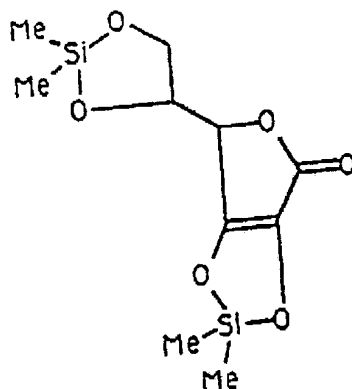


2,2-dimethyl-4-oxo-(3-oktanoylbenzo)-1,3-dioxa-2-silan



5 Různé:

Dimethylsilyl-2,3-5,6-askorbát

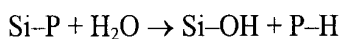


10 Později budeme nazývat silyl biologicky aktivní sloučeninou obsahující dvě nebo tři vazby Si-OH, a připustíme, že tyto sloučeniny, které jsou předmětem vynálezu, jsou „prekurzory“ silylu, a ve zbývajících částech popisu je budeme nazývat pouze prekurzory.

15 Postupů přípravy sloučenin podle vynálezu je mnoho. Jako výchozí materiál jsou využívány komerčně dostupné „funkcionalizované“ silany, jako například chlorsilany, například tetrachlorsilan SiCl_4 , alkoxysilany, například tetraalkoxysilan SiOR_4 , heterofunkční silany, například trichlorsilan Cl_3SiH nebo funkcionalizované alkylsilany, za účelem snížení počtu kroků syntézy, jako dimethyldichlorsilan, methyltriethoxysilan, atd.

20 Tedy prekurzory podle vynálezu jsou biologicky netečné sloučeniny, které jsou schopny po místním, ústním nebo systematickém podávání se změnit na biologicky aktivní sloučeninu, a to spontánně nebo se specifickým enzymatickým katalyzátorem, například silikázou.

25 Pokud zvažujeme jedinou hydrolyzovatelnou vazbu prekurzoru, (když víme, že dvě nebo tři vazby jsou hydrolyzované stejně), dochází k následující transformaci při kontaktu s živými tkáněmi, například pokožkou, sliznicí nebo biologickou tekutinou.



Jak bylo uvedeno výše, sloučeniny -Si-OH , když jsou ve vodném médiu, mají sklon tvořit rozpustné oligomery kondenzací dvou, tří nebo několika molekul sloučenin -Si-OH . Je zřejmé, že pokud tato sloučenina pouze obsahuje jedinou vazbu OH, a výsledkem takovéto kondenzace jsou pak dimery, vazby Si-OH by zmizely. Proto je nutné pro prekurzory podle vynálezu, aby měly alespoň dvě hydrolyzovatelné vazby.

P-H produkt, získaný v předcházející reakci může být inaktivní netoxickou sloučeninou nebo sloučeninou, která může podporovat, zesilovat nebo dokončovat působení sílylu.

Jednou společnou charakteristikou prekurzorů, která je zásadní pro uskutečňování vynálezu, je, že P-H produkt získaný po hydrolyze působí jako stabilizační činidlo. Chrání aktivitu sílylu při působení proti jejich polykondenzaci vedoucí k tvorbě ve vodě nerozpustných a tedy inaktivních sloučenin.

Po hydrolyze se stabilizační činidlo uvolňuje v médiu a stabilizuje sílyl, přičemž s ním tvoří slabé vazby (vodíkové vazby). Schopnost stabilizace u některých z těchto činidel může být vysvětlena jejich schopností znovu vytvářet přechodnou kovalentní vazbu. Pak získáme dynamickou strukturu, kde některé vazby mají „smíšený charakter“ (vodíková vazba, kovalentní vazba).

Stabilizátory splňující výše uveden kritérium jsou po hydrolyze jednoduché karboxylové kyseliny (estery jsou prekurzory), s výhodou mající uhlíkový řetězec o délce nad pět atomů uhlíku, a to díky jejich schopnosti tvořit micelární struktury, schopné stabilizovat sílyl, fenol (fenoxy zbytky jsou prekurzory), zvláště náchylné k tvorbě přechodných kovalentních vazeb, a zvláště polyfunkční sloučeniny, například sloučeniny hydroxykarboxylových kyselin, a zvláště alfa- a beta-hydroxykyselin, glukuronidů, hydroxylovaných nebo fenolických aminokyselin, například serinu, threoninu nebo tyrosinu, sloučeniny mající několik alkoholových (nebo fenolových) skupin a především skupin vicinálního alkoholu (nebo fenolu). Do této kategorie můžeme započítat glykol, katechol a katecholamin (DOPA, adrenalin), polyethylenglykol, polyol, například glycerol, monosacharidy (l-threosa, L-ribosa, sorbitol,...), kyselina fenolová, například galová kyselina, 3,4-dihydroxybenzoová kyselina nebo kyselina kávová, a esterifikované deriváty, dvojsytné kyseliny, například kyselina malonová, některé sloučeniny mající konkrétní geometrii uzpůsobenou pro stabilizaci komplexů sílylu ve vodním médiu, například tropolon (ex: thujaplicin).

Následně, důležitou charakteristikou vynálezu je fakt, že alespoň jeden ze zbytků připojených ke křemíku je schopen uvolňovat hydrolyzou stabilizační sloučeninu, jak bylo definováno výše.

In vivo, se reakce hydrolyzy může objevit spontánně bez katalyzátoru. Rychlost tvorby sílylu pak bude záviset na několika faktorech:

- pH: kyselé nebo zásadité prostředí silně zvyšuje rychlost reakce,
- přítomnost enzymatického katalyzátoru bude specificky zvyšovat rychlost hydrolyzy u některých hydrolyzovatelných vazeb,
- chemická struktura prekurzoru,
- množství přítomné vody, teplota
- přítomnost soli nebo biologických molekul majících aktivní vodík.

Jednou z charakteristik prekurzoru je, že jsou rozpustné v nepolárních médiích: organických rozpouštědlech, olejích, silikonech, a podobně, v protikladu k vysoce polární formě „sílylu“, rozpustné ve vodné fázi a nerozpustné v olejích. Pokud je většina prekurzorů rychle hydrolyzovatelných při kontaktu s vodou, aby se vytvořil sílyl, tyto produkty nabízejí velkou variabilitu pro formulace, zvláště pro začlenění do emulze.

Následně budeme používat prekurzory v bezvodých formulacích. Silyl bude vytvořen pouze in situ, když bude v kontaktu s cílovým orgánem. To představuje některé výhody, protože lipofilní produkty lépe překonávají některé biologické bariéry.

- 5 Modifikace polaritý může být provedena tak, že aktivní silyl zachovává afinitu k nepolárním médiím po hydrolyze. To je případ 2,2-ethoxy-n-oktyl-4-oxobenzo-1,3-dioxa-2-silanu.

Formy lipofilních prekurzorů jsou bez vody, stabilní v širokém rozsahu teplot, a ve všech koncentracích. Mohou být používány jako čisté, zatímco odpovídající formy silylu potřebují stabilizátor nebo komplexační činidlo, a jsou pouze stabilní při vysokém zředění v užším rozsahu teplot.

Jednou z důležitých charakteristik těchto produktů je, že je možné modulovat citlivost prekurzoru na hydrolyzu modulováním jeho chemické struktury. Skutečně, pokud jsou některé prekurzory hydrolyzovány pouhým kontaktem s atmosférickou vlhkostí, je velmi dobře možné naopak získat stabilní prekurzory ve vodných médiích při hodnotě pH blížící se neutralitě. Tyto mohou být užitečné, když se zkoumá selektivní uvolňování aktivní složky, například v době hydrolyzy v žaludku.

- 20 Pokud hydrolyza prekurzoru není příliš rychlá, je možné dosáhnout prodloužení účinku. Tento zpožděný účinek se týká zvláště prekurzorů, z nichž jsou sekvenčně snímány chránící skupiny (hydrolyzovatelné vazby mají odlišnou chemickou povahu).

Rovněž tvorba prekurzorů může mít za následek stabilizaci některých sloučenin využitých jako P chránící skupiny pro silyl, což může být využito, když má P-H biologickou aktivitu.

Proto prekurzory budou moci být využity v lipidové fázi emulze, ve formě olejovitých gelů, krémů nebo masť pro místní podávání, jak pro terapeutické, tak pro kosmetické aplikace, nebo ve formě tobolek, pro perorální podávání při terapeutických léčbách, nebo ve formě intramuskulárních injekcí.

Obecně řečeno, sloučeniny podle vynálezu budou moci být využity v četných aplikacích, kde jsou požadovány tyto vlastnosti forem „silylu“, tedy terapeutické, dietetické nebo kosmetické vlastnosti, které vyplývají z protizánětlivých, regeneračních, antidegeneračních účinků, účinků normalizujících a stimulujících metabolismus, účinků zaměřených proti volným radikálům a anti-glykačních účinků, všeobecně pro stimulační aktivitu v obraně organismu.

Následující příklady jsou ilustrativní (avšak nikoli omezující) příklady přípravků použitých jako lékařské nebo kosmetické produkty, a dokládají výše uvedené aktivity.

40

Příklad 1

Regenerační – protizánětlivý účinek

45 Léčba artrózy

Tento příklad se týká léčby chronické artrózy a sekundární artrózy perorálním podáváním dimethylsilyl-L-hydroxyprolinu, ($C_7H_{13}NO_3Si$ s molekulovou hmotností 187,27). Je zájem přivést velmi důležité množství SiOH a hydroxyprolinu, jehož aktivita je potencializována SiOH.

- 50 Testovaná sloučenina obsahuje 15 % Si, které odpovídají 24 % SiOH.

Šoková léčba spočívá v podávání per osu tří tobolek za den s obsahem 0,23 g aktivní látky po dobu tří týdnů, pak dvou tobolek denně po dobu 1 měsíce. Tato léčba pokračuje jako průběžná léčba podáváním jedné tobolky denně.

Byla uskutečněna studie účinků dimethylsilyl-L-hydroxyprolinu na chondroformaci (začlenění thymidin 3(H), tvorba kolagenu II a PG) a na chondroresorpci (tvorba bazální PGE a interleukinu 6). Tato studie byla provedena na lidských chondrocytech v kultuře během časových období 4, 8 a 12 dní. PG a interleukin jsou dávkovány radioimunoanalýzou. Buněčné množení je hodnoceno radiometrickou metodou.

Na dávce závislý pozitivní účinek silylu na syntetickou aktivitu osteoblastů byl pozorován díky zvýšení aktivity alkalické fosfatázy. Kromě toho jsme zjistili, že poměry začlenění thymidinu se po léčbě zvýší o 51 %.

Avšak nejvýznamnější účinek spočívá ve velmi značné redukci interleukinu 6, značkové látky pro záněty v chondroresorpčních fázích. Tento účinek (závislý na dávce) je velmi význačný pro protizánětovou a regenerační aktivitu silylu. Současně bylo pozorováno významné snížení množství prostaglandinu.

Příklad 2

Regenerační účinek

Restruktura mikrocév

V tomto příkladě se vytvořily tobolky pro perorální podávání s dimethyldidekanoyloxysilanem (molekulová hmotnost 400,67) odpovídající ekvivalentu SiOH o 11,5 %, aby se zlepšily cévní a lymfatické mikrooběhy působením na kapilární stěny.

Vyrobilo se několik tobolek č. 5 s roztokem 40% aktivní látky v arašidovém oleji, což odpovídá příjmu 0,03 g silylu na tobolku. Tyto tobolky byly použity v dietě u osob, které si stěžovaly na otoky nohou. Podávaly se jedna až dvě tobolky za den. Tyto testy byly uskutečňovány na 15 osobách starších 70 let.

Dvanáct osob vypovědělo o zmizení bolestí a redukci večerních otoků kotníků. Z těchto dvanácti osob tři podle vlastních slov měli nohy znovu jako, když jim bylo dvacet. Na druhou stranu tři osoby započtené rovněž do této analýzy, neměli žádné výsledky, což odpovídá 20% selhání.

Příklad 3

Protizánětové protitokové účinky, analgetická a obnovující aktivita

Dermofarmaceutická kompozice

Byly uskutečněny experimenty na vážných erytémeh zapoužití 2-oxo-benzyloxy-dimethylsilan s molekulovou hmotností 180,28, což je ekvivalent 25 % SiOH.

2-Oxo-benzyloxy-dimethylsilan byl smísen s izostearyl-benzoátem, který byl před tím začleněn na základě 10 % do olejovitého gelu, a to za účelem opětovného ustavení hydrolipidového filmu a stimulování regenerace pokožky pomocí křemíku. Toto dodávání křemíku bylo velmi důležité a umožnilo pozitivně ovlivňovat více nebo méně otokově erytém a bolesti vyplývající z poškození kožních tkání.

Testovaný gel měl následující složení

2-oxo-benzyloxy-dimethylsilan na 25 %	10,0
natrium-lanolát	12,0
aluminium-stearát	1,0
vazelinový olej	100,0

Analýza byla uskutečněna na 10 osobách trpících vážnými erytémy ze slunce, přičemž byla ponechána volnost v četosti aplikace gelu.

- 5 V 80 % případů jsme dosáhli zastavení bolesti, redukce otoku, během méně než 6 hodin, redukci zarudnutí u více než 50 % během 24 hodin, což je velmi pozitivní výsledek.

Na druhou stranu byl tento olejovitý gel použit po léčebném sezení s léčbou kobaltem u mukózních membrán.

10

Pozorovali jsme povrchovou ochranu těchto mukózních membrán s redukcí bolesti a zánětu.

Příklad 4

- 15 Protizánětlivé působení

Léčba zánětu šlach u sportovců

Byl vyroben masážní olejovitý krém. Masáže byly prováděny masérem–kineziterapeutem, analýza byla uskutečněna na tenisových loktech.

20

Testovanou sloučeninou byl 2–oxo–benzyl–oxy–dimethyl–silan s molekulovou hmotností 180,28, což je ekvivalent 25 % SiOH.

- 25 Pouze se začlenilo 8 % čistého produktu do lanovazelíny, což je extrémně mastný krém a umožňuje dlouhou masáž až do téměř úplné penetrace.

Výsledky experimentu u 12 osob postižených tenisovým loktem byly následující:

- 30 Pacient musí odpočívat 14 až 21 dní, během kterých musí 3 krát denně masírovat bolestivou oblast těla uvedeným krémem.

4 ze 12 pacientů pozorovalo zmizení bolesti na konci 6 dní a bylo schopnost se vrátit do normálního života, 5 na konci 12 dnů, jeden na konci 14 dnů a dva na konci 16 dnů.

- 35 S tímto krémem bylo možné ovlivňovat tendinopatii ramene, buďto podlopatkovou, nebo supraspinální nebo bicepsu.

Tyto tendinopatie se projevovaly jednoduše bolestí ramene nebo hyperalergickým ramenem s ostrou bolestí.

40

Experimenty byly prováděny na 12 pacientech, kteří byli ošetřováni tři krát za den.

- 45 Dvěma pacientům se zánětem šlach se ulevilo po 5 dnech, třem po 9 dnech, jednomu pacientovi s ostře bolestivým hyperalergickým ramenem se ulevilo po 7 dnech, jednomu po 12 dnech, 3 po 15 dnech a 2 nepozorovali žádné změny svého stavu.

Příklad 5

- 50 Normalizační působení

Léčba astémie

V tomto příkladě byl použit askorbosilyl nebo dimethylsilyl–2,3,5,6–askorbát o vzorci $C_{10}H_{16}O_6Si_2$, tedy 24,56 % Si, což je ekvivalent 32 % SiOH.

Tato sloučenina byla zkoumána z hlediska obnovy, rezistence vůči procesu stárnutí a záchvatům únavy.

Formulace byla uskutečněna v dietě podáváním per os tobolek obsahujícím 0,5 g aktivní látky.

Snahou bylo dodat významné množství silylu, tedy až 0,19 g SiOH a 31 g kyseliny askorbové na kapsli.

Vyrobili jsme ve formě 20 % askorbosilylu v sojovém oleji, což dává 0,04 g silylu a 0,07 g kyseliny askorbové na každé podání. Podávalo se 1 až 3 tobolky denně.

Uvedená sloučenina umožňuje příjem takových množství per os, jakých by bylo nemožné dosáhnout v případě klasického stylu získaného komplexací.

Příjem těchto tobolek měl v některých případech velmi rychlé účinky, kdy došlo k opětovnému nabytí fyzického zdraví od osmého dne. V jiných případech došlo k odezvě až po 3 až 4 měsících, ale se změnou chování ve všech případech, s navrácením pocitu zdraví a lepším pocitem v každodenním životě.

Příklad 6

Účinek proti volným radikálům

Použití v barvicí kosmetice

Testovanou sloučeninou byl ethoxymethylsilyl-2-oxooktanoát, s molekulovou hmotností 246,7, což je ekvivalent 19 % SiOH.

Tato sloučenina byla rozmíchána ve večerním prvosenkovém oleji jako 45% roztok.

Tento roztok se používal jako 7% v maskarách a rtěnkách, což odpovídá dodávání 1 % SiOH.

Cílem bylo zajistit regeneraci, ochranu mukózních membrán a citlivého epidermu.

To bylo prokázáno následujícím testem, kde se měřila procenta inhibice úrovně kontrolované oxidace.

Test spočíval ve vytvoření oxidovaných volných radikálů enzymatickým způsobem (působení xantinoxydázy na acetaldehyd), a v porovnání odolnosti buněk (udržovaných s ethoxymethylsilyl-2-oxo-oktanoátem nebo bez něj), když byly v kontaktu s těmito volnými radikály. Přidání volných radikálů do buněčné kultury způsobuje cytotoxicitu. Tato toxicita má za následek buněčnou lýzu se zvýšením buněčné dehydrogenázy laktátu (LDH). Hodnocení odolnosti buněk vůči tlaku radikálů se získá pomocí UV spektrofotometrie z doměření aktivity LDH. Měří se, kde OD indikuje optickou hustotu, aktivita LDH pomocí následujícího poměru:

$$\frac{\text{OD referenční} - \text{OD analyzované}}{\text{OD analyzované}} \times 100$$

Výsledky:

Je pozorován velmi značný ochranný účinek silylu. Použitý peroxidační systém vytvořil hyperoxidové ionty a peroxid vodíku. Studie výsledků ukazují, že silyl způsobuje ochranu vůči spontánní buněčné lýze (LDH aktivita snížena o 73 %). Tato ochrana zůstává zachována a intenzifikuje se (LDH redukce o 77 %) s indukovaným tlakem radikálů.

Příklad 7

Antiglykační účinek a účinek proti volným radikálům

5 Léčba katarakty

Dimethylsilyl-2,3,5,6-askorbát (nebo askorbosilyl) o vzorci $C_{10}H_{16}O_6Si_2$ s molekulovou hmotností 288,4 představující 24,56 % Si, což je ekvivalent 32 % SiOH, se použil v oftalmologii jako lék na kataraktu.

10 Askorbosilyl je začleněn jako 6,5% do oční masti složené ze směsi vazelíny a vazelínového oleje.

Askorbosilyl po hydrolýze při kontaktu s proudem slz a rohovkou progresivně působí proti volným radikálům, přičemž zabraňuje peroxidaci lipidů buněčné membrány. Rovněž přispívá k restrukturalizaci proteoglykanů, mukopolysacharidových složek rohovky.

Je nutno poznamenat, že přítomnost kyseliny askorbové potencializuje působení proti volným radikálům, a je přirozenou složkou oka.

20 Aktivita proti volným radikálům, kterou má lék na kataraktu, byla potvrzena následujícím testem:

Test spočívá ve vytvoření oxidovaných volných radikálů enzymatickým způsobem (působení xantinoxydázy na acetaldehyd), a v porovnání odolnosti buněk (udržovaných s dimethylsilyl-2,3,5,6-askorbátem nebo bez něj), když byly v kontaktu s těmito volnými radikály.

25 Přidání volných radikálů do buněčné kultury způsobuje cytotoxicitu. Tato toxicita má za následek buněčnou lýzu se zvýšením buněčné dehydrogenázy laktátu (LDH). Hodnocení odolnosti buněk vůči tlaku volných radikálů se získá pomocí UV spektrofotometrie z doměření aktivity LDH.

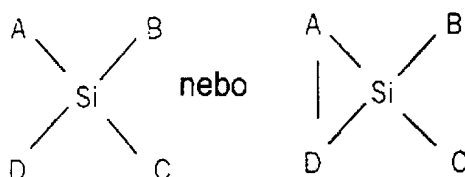
30 Výsledky:

Je pozorován velmi značný ochranný účinek dimethylsilyl-2,3,5,6-askorbátu. Aktivita silylu je hodnocena z různých variací aktivity LDH s ohledem na kontrolní experiment. Peroxidační systém vytváří hyperoxidové ionty a peroxid vodíku. Studie těchto výsledků ukazují, že dimethylsilyl-2,3,5,6-askorbát zpřičiňuje ochranu vůči spontánní buněčné lýze (aktivita LDH snížena o 67 %). Tato ochrana trvá a intenzifikuje se (redukce LDH o 79 %) v přítomnosti tlaku radikálů.

PATENTOVÉ NÁROKY

40

1. Sloučenina na bázi křemíku, kdy je po její hydrolýze *in vivo* uvolňována biologicky aktivní silylová sloučenina a alespoň jeden stabilizátor, přičemž sloučenina na bázi křemíku má obecný vzorec



45

kde

A a D jsou zbytky, přičemž jejich hydrolýzní produkt A-H a/nebo D-H je stabilizátor vybraný ze skupiny sestávající z karboxylových kyselin s uhlíkovým řetězcem obsahujícím alespoň 5 uhlíkových atomů, fenolů, hydroxykarboxylových kyselin jako jsou alfa- a beta-hydroxykyseliny,

- glukuronidy, sloučeniny obsahující několik alkoholových nebo fenolových skupin, zejména vicinální alkoholové nebo fenolové skupiny jako jsou glykoly, katecholy a katecholaminy, polyethylenglykoly, polyoly jako je glycerol, monosacharidy jako je L-threosa, L-ribosa nebo sorbitol, fenolové kyseliny jako kávová kyselina a esterifikované deriváty, dvojsytné kyseliny jako je kyselina malonová a některé sloučeniny mající konkrétní geometrii uzpůsobenou pro stabilizaci komplexů silylu ve vodném prostředí jako jsou tropolony, přičemž B je zbytek, jehož hydrolyzní produkt je vybrán ze sloučenin reprezentovaných A–H a D–H nebo alkyl a C je uhlíkový zbytek jako je alkyl, alkenyl, alkin, arylalkyl nebo zbytek ze skupiny arylů s výjimkou fenylu.
2. Sloučenina na bázi křemíku podle nároku 1, kdy je uvolňovaná silylová sloučenina kaproyl-diethoxysilan.
3. Sloučenina na bázi křemíku podle nároku 1, kdy je uvolňovaná silylová sloučenina vybrána ze skupiny sloučenin: 2-oxo-benzyloxy-ethoxymethylsilan, ethoxymethylsilyl-2-oxo-oktanát, 2,2-ethoxymethyl-4-oxo-5-methyl-1,3-dioxa-2-cyklosilan, 2,2-methyl-*terc*-butoxy-4-oxo-1,3-dioxa-2-silan a 2,2-ethoxy-n-oktyl-4-oxobenzo-1,3-dioxa-2-silan.
4. Použití sloučeniny na bázi křemíku podle nároků 1 až 3, pro výrobu terapeutického, dietetického nebo kosmetického přípravku s regeneračním, antidegeneračním, normalizujícím a metabolismus stimulujícím účinkem, s účinkem působení proti volným radikálům nebo antiglykační účinek nebo všeobecně ke stimulaci obrany lidského nebo zvířecího organismu.
5. Přípravek vykazující protizánětlivý účinek pro léčbu artrózy, **vyznačující se tím**, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu na bázi křemíku podle nároku 1, kterou je dimethylsilyl-L-hydroxyprolin.
6. Přípravek podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že je ve formě tobolek.
7. Přípravek vykazující regenerační účinek pro restrukturalizaci mikrocév, **vyznačující se tím**, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu na bázi křemíku podle nároku 1, kterou je dimethyldidekanoyloxysilan.
8. Přípravek podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že je ve formě tobolek.
9. Přípravek vykazující protizánětlivý, protitokový, analgetický a regenerační účinek pro léčbu erythémů, **vyznačující se tím**, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu na bázi křemíku podle nároku 1, kterou je 2-oxo-benzyloxy-dimethylsilan.
10. Přípravek podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že je ve formě olejovitého gelu.
11. Přípravek vykazující protizánětlivý účinek pro léčbu tendinitidy sportovců, **vyznačující se tím**, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu na bázi křemíku podle nároku 1, kterou je 2-oxo-benzyloxy-dimethylsilan.
12. Přípravek podle nároku 11, **vyznačující se tím**, že je ve formě masážního olejovitého krému.
13. Přípravek vykazující účinek proti volným radikálům a antiglykačním účinkem pro léčbu kataraktů, **vyznačující se tím**, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu na bázi křemíku podle nároku 1, kterou je dimethylsilyl-2,3,5,6-askorbát.
14. Přípravek podle nároku 13, **vyznačující se tím**, že dimethylsilyl-2,3,5,6-askorbát je součástí oční masti.

15. Přípravek vykazující normalizační účinek proti procesu stárnutí a záchvatům únavy, **vyznačující se tím**, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu na bázi křemíku podle nároku 1, kterou je dimethylsilyl-2,3,5,6-askorbát.
- 5 16. Přípravek podle nároku 15, **vyznačující se tím**, že je ve formě želatinových tobolek.
- 10 17. Přípravek vykazující kosmetický účinek proti volným radikálům, **vyznačující se tím**, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu na bázi křemíku podle nároku 1, kterou je ethoxymethylsilyl-2-oxo-oktanoát.
18. Přípravek podle nároku 17, **vyznačující se tím**, že je ve formě rtěnky či maskary.