

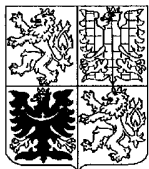
PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3316

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.03.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.03.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/041196**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/05314**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/46316**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 08 G 65/48
A 61 K 31/155
C 07 C 279/18
C 07 C 257/18
C 07 C 257/14
A 61 K 31/77

(71) Přihlašovatel:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, Cincinnati,
OH, US;

(72) Původce:

McIver John, Cincinnati, OH, US;
Underiner Todd Laurence, Cincinnati, OH, US;
Bates Timothy, Cincinnati, OH, US;

(74) Zástupce:

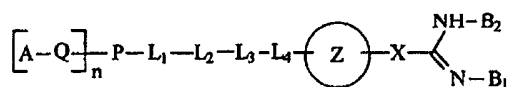
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Sloučeniny a prostředky inhibující enzymy

(57) Anotace:

Látky, prostředky a způsoby použitelné pro prevenci a léčbu některých poruch zdraví, pokožky, vlasů a ústní dutiny. Tyto látky, prostředky a prostředky jsou také použitelné v prostředcích osobní péče a péče o zdraví, pokožku, vlasy, ústní dutinu, krásu. Látky podle obecného vzorce I a jejich tautomery, přijatelné soli a biohydrolizovatelné amidy, estery a imidy, kde A, Q, n, P, L₁, L₂, L₃, L₄, Z, X, B₁ a B₂ mají specifický význam.



CZ 2000 - 3316 A3

SLOUČENINY A PROSTŘEDKY INHIBUJÍCÍ ENZYMY

OBLAST TECHNIKY

Látky, prostředky a způsoby podle navrhovaného vynálezu jsou široce použitelné při péči o zdraví, pokožku, ústní dutinu a v prostředcích osobní péče. Dále jsou popisované látky, prostředky a způsoby použitelné při praní a čištění, mytí drsných povrchů, udržování trávníků a zahrad a aplikací týkajících se potahování povrchů a aplikací kde použití inhibitoru enzymu přináší zlepšení parametrů.

DOSAVADNÍ STAV TECHNIKY

Navrhovaný vynález popisuje látky inhibující enzymy které jsou zapojeny do průběhu některých poruch zdraví, pokožky, vlasů a ústní dutiny. Jedná se zejména o enzymy typu lipáz, serinových proteáz, metaloproteáz, cysteinových proteáz a asparátových proteáz. Konkrétněji se může jednat o lipázu, karboxypeptidázu A, chymotrypsin, elastázu, trypsin a leucinovou aminopeptidázu. Tyto látky jsou použitelné proti širokému spektru poruch, jako jsou například opruzeniny, akné, periodontální choroba a obezita. Tyto látky jsou také použitelné jako antikoncepce a v systémech pro směřování léčiv.

Opruzeniny jsou běžnou formou podráždění a zánětu u dětí na místech pokrytých plenkou. Toto podráždění je také označováno jako plenková dermatitida, nebo plenková vyrážka. Ačkoliv se nejčastěji vyskytuje u dětí, tato porucha se vyskytuje i u dospělých. U kohokoliv trpícího poruchou vyměšování do takové míry, že je nezbytné používat nějaký absorbent může dojít ke vzniku této poruchy. Může se tedy jednat o kohokoliv, od novorozenců po nejstarší jedince a i míra projevu může být různá.

Opruzenina je porucha při níž v časných stádiích je patrná kontaktní dermatitida. Podráždění pokožky při jednoduché opruzenině je důsledkem jejího zvýšeného kontaktu s močí, výkaly a nebo obojím. Ačkoliv je dobře známo, že výkaly vedou k propuknutí dermatitidy, konkrétní složka nebo složky moči a nebo výkalů zodpovědné za podráždění pokožky nebyly dosud uspokojivě identifikovány. Mezi nejčastěji uvažované kandidáty způsobující dětské opruzeniny patří amoniak, enzymy přítomné ve výkalech, bakterie, bakteriální produkty, pH moči, nadměrná hydratace a *Candida albicans*.

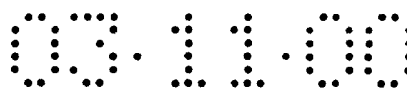
Existuje přímý důkaz, že proteolytické a lipolytické enzymy přítomné ve výkalech, jsou důležité pro podráždění pokožky a vypuknutí zánětu v těchto podmínkách a vzniku např. opruzeniny. Viz např. Buckingham, US patent 4 556 560, 1985, Zimmerer, US patent 4 657 537, 1987, Berg et

al., US patent 4 685 909, 1987, Jordan et al., US patent 4 842 593, 1989, Buckingham et al., „Etiologic factors in Diaper Dermatitis: The Role of Feces“, *Pediatric Dermatology*, Vol. 3, pp. 107 až 112 (1986) a Anderson et al., „Fecal Enzymes: in vivo Human Skin Irritation“, *Contact Dermatitis*, Vol. 30, pp. 152 až 158 (1994). Tyto účinky jsou navíc patrnější pokud je přítomna moč a nebo když je pokožka zakryta.

McFarlane et al., v „Contribution of the Microflora to Proteolysis in the Human Large Intestine“, *Journal of Applied Bacteriology*, Vol. 64 (1988) pp. 37-46, popisuje že fekální mikroflóra přispívá podstatně k proteolytické aktivitě lidských výkalů, což naznačuje, že řada bakteriálních enzymů včetně proteáz, lipáz a jiných esteráz může napomáhat poškození pokožky. Studie s inhibitory vyvinutými pro inhibici enzymatické aktivity různých tříd proteáz ukazuje, že serinové proteázy, cysteinové proteázy a metaloproteázy, jsou s největší pravděpodobností zodpovědné za proteolytickou aktivitu výkalů. Bohužel konkrétní podíl různých typů enzymů na poškození pokožky je z větší části neznámý.

V současné době je používáno několika strategií pro prevenci a nebo léčbu opruzenin. Snížení hydratace pokožky prostřednictvím časté výměny plenek, prášků absorbujících vlhkost, superabsorbentních materiálů a vylepšování prodyšnosti plenek jsou nejobvyklejší postupy. Dalším běžným postupem je použití umělé bariéry. Typické je také použití krému, masti, oleje nebo mléka které zajišťují proti podrážděním pokožky způsobeným dráždivými složkami výkalů nebo moči bez ohledu na jejich specifitu. Bohužel takovéto použití umělé bariéry, ačkoliv může zabránit podráždění pokožky, může být dráždivé samo o sobě a může být esteticky nepřijatelné. Ačkoliv se zdá, že k propuknutí takové poruchy jako je opruzenina je zapotřebí celé řady faktorů, samotný průběh poruchy bude způsoben běžnými mechanismy. Bylo například prokázáno, že produkce cytokinů buňkami pokožky je běžnou reakcí na přítomnost dráždivých látek nebo porušení kožní bariéry (stratum corneum). Na produkci cytokinů se podílejí některé konkrétní buněčné typy, zejména pak keratinocyty, což jsou buňky vyskytující se přímo pod stratum corneum a jsou pravděpodobně prvním cílem podráždění. Bylo prokázáno, že keratinocyty produkují celou řadu různých cytokinů jako reakci na podráždění, včetně prozánětlivých cytokinů jako je interleukin 1-alfa (IL-1 α) Tyto a další cytokiny indukují kaskádu dějů, které mohou eventuálně vést k fyziologickým projevům jako jsou zarudnutí, vyrážka a kožní ulcerace, které jsou dohromady označovány jako opruzeniny.

Ačkoliv některé již dříve byly popsány některé prostředky určené pro léčbu opruzenin, které obsahovaly inhibitory aktivity fekálních ureáz, lipáz a/nebo proteáz, důležitost aktivního režimu, pro prevenci počátečních fází cytokinové reakce u keratinocytů, vedoucí k zánětlivé kaskádě, nebyla nikdy popisována. Konkrétně se nevědělo, že fekální enzymy hrají důležitou roli



v indukci cytokinové reakce keratinocytů na podráždění a tedy, že inhibicí fekálních enzymů je možné dosáhnout specifitější prevence nebo léčby opruzenin, než bylo uváděno dříve.

Látky, prostředky a způsoby podle navrhovaného vynálezu překonávají výše uvedené komplikace pomocí inhibice enzymů, která je popisovaná jako supra, při uvedených podmínkách a vzniku kožních poruch a zánětu jako je například opruzenina. Vynálezci překvapivě zjistili, že látky podle navrhovaného vynálezu inhibují enzymy které jsou zapojené v procesech vedoucích ke vzniku takových poruch jako jsou opruzeniny. Bylo zjištěno, že navrhované látky mají inhibiční aktivitu proti proteolitickým a/nebo lipolytickým enzymům a to včetně enzymů jako jsou : lipáza, karboxypeptidáza A, chymotrypsin, elastáza, trypsin a/nebo leucin aminopeptidáza. Navrhované látky inhibují aktivitu těchto enzymů a tím redukuje dráždivost látek přítomných ve výkalech.

Navíc bylo překvapivě zjištěno, že látky podle navrhovaného vynálezu jsou v omezeném množství schopné pronikat do pokožky, což značně redukuje potenciál systémových postranních efektů. Látky podle navrhovaného vynálezu tedy mohou být podávány povrchově na pokožku prostřednictvím například vnitřní strany dětské plenky, což zajistí jejich dostatečně těsný kontakt s pokožkou.

Navíc bylo zjištěno, že látky podle navrhovaného vynálezu jsou použitelné i v jiných případech než při léčbě nebo prevenci opruzenin. Tyto látky jsou také použitelné pro léčbu obezity, kdy mohou být použity jako inhibitor lipázy ve střevě. Navrhované látky mohou tedy, díky své inhibiční aktivitě a polymerní konjugované formě, být zcela bezpečné co se jejich omezené absorpce po orální aplikaci týče.

Navíc bylo zjištěno, že látky podle navrhovaného vynálezu jsou použitelné i pro léčbu pokožky při jiných zánětlivých poruchách, jako je třeba akné. Z teorie je známo, že bakteriální lipázy štěpí triglyceridy v podkožním tuku na volné mastné kyseliny o kterých je známo, že dráždí folikulární stěnu. Inhibice lipázy pomocí látek podle navrhovaného vynálezu předchází tvorbě těchto mastných kyselin a podráždění pokožky. Navíc inhibice bakteriálních proteáz pomocí látek podle navrhovaného vynálezu snižuje i podráždění zaníceného folikulu neboť tyto látky obsahují poly(alkylenoxid) skupinu která zajišťuje jejich penetraci do podkožního tuku.

Ačkoliv některé nepolymerní deriváty guanidinu a amidinu již byly popsány jako inhibitory proteáz jako je tripsin, chymotrypsin, plasmin, kalikrein, thrombin a akrosin, látky podle navrhovaného vynálezu ještě popsány nebyly. Viz např. US patent číslo 5 622 984, Nkai et al., Evropská patentová přihláška 0 486 702, Kabushiki et al., 1992, US patent číslo 4 948 891, Schnur et al., 1990 a US patent číslo 4 454 338, Fuji et al., 1984. Ačkoliv v současném stavu

techniky se látky typu guanidino a amidino enzymových inhibitorů běžně vyskytují, jejich použití pro zmenšení efektu nebo pro prevenci opruzenin není dosud nikde zmíněno.

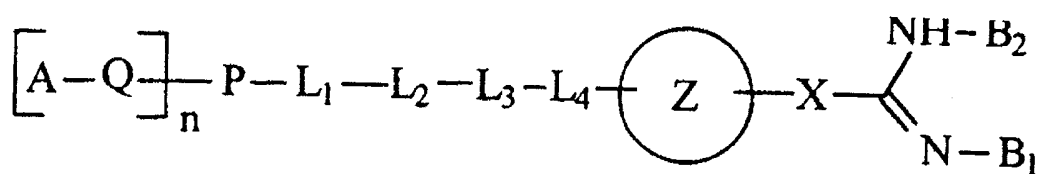
Dále je známo, že konjugáty polymerů s peptidy, polypeptidy a některými malými molekulami jsou použitelné v celé řadě různých aplikací. Například byl popsán kopolymer aminokyselinových zbytků nebo peptidových sekvencí s poly(alkylenoxidem) kde polymer je konjugován s farmaceuticky aktivní látkou. Tyto látky byly vyvinuty pro zvýšení funkčnosti poly(alkylenoxidů). Viz. US patent číslo 5 455 027, Zalipsky et al., 1995. Jiným příkladem je konjugace taxolu s polymerem, konkrétně s poly(ethylenoxidem). V tomto případě je polymer použit pro zvýšení vodorozpustnosti a tedy použitelnosti léčiva. Taxol je kontrolovaně hydrolyzován z implantovaného gelu obsahujícího konjugát. Viz. US patent číslo 5 648 506, Desai et al., 1997. Dalším příkladem je konjugát poly(ethylenoxidu) s para-aminobenzamidinem, který byl připraven pro purifikaci enzymů afinitní reakcí. Francouzská patentová přihláška č. 2 252 351, Segard et al., 1973 a Takerkart G., „Preparation and Properties of Organophylic Trypsin Macro-Inhibitors: Diamidino- α , o-DiphenylcarbamylPoly(Ethylen Glycol)“, FEBS Letters, Vol. 42 pp. 214-217 (1974). Viz také US patent č. 5 162 307, Digenis et al., 1992; Bernkop-Schnurch et al., "Synthesis and Evaluation of a Modified Mucoadhesive Polymer Protecting from α -Chymotrypsinic Degradation", International Journal of Pharmaceutics, vol. 146, str. 247 - 254 (1997); Bernkop-Schnurch et al., "Development and Analysis of a Polymer Protecting from Luminal Enzymatic Degradation Caused by α -Chymotrypsin", Drug Development and Industrial Pharmacy, vol. 23, str. 733 - 740 (1997); and Bernkop-Schnurch et al., "Development and in vitro Evaluation of a Drug Delivery System Protecting from Trypsinic Degradation", International Journal of Pharmaceutics, vol. 157, str. 17 - 25 (1997).

Podle autorů navrhovaného vynálezu látky, prostředky a způsoby podle navrhovaného vynálezu mají široké spektrum použitelnosti a enzymatické aktivity a to zejména za podmínek kdy porucha je způsobena účinkem enzymů typu lipáz a proteáz.

PODSTATA VYNÁLEZU

Navrhovaný vynález popisuje látky, prostředky a způsoby použitelné pro prevenci a léčbu nežádoucích zdravotních, kožních, vlasových a orálních poruch. Látky, prostředky a způsoby podle navrhovaného vynálezu jsou také široce uplatnitelné pro použití v prostředcích osobní péče a péče o pokožku, vlasy a ústní dutinu.

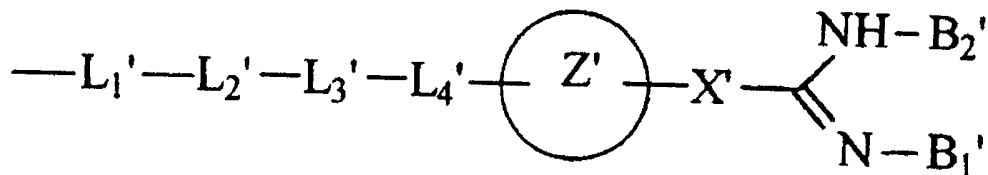
Navrhovaný vynález konkrétně popisuje látky s obecným vzorcem:



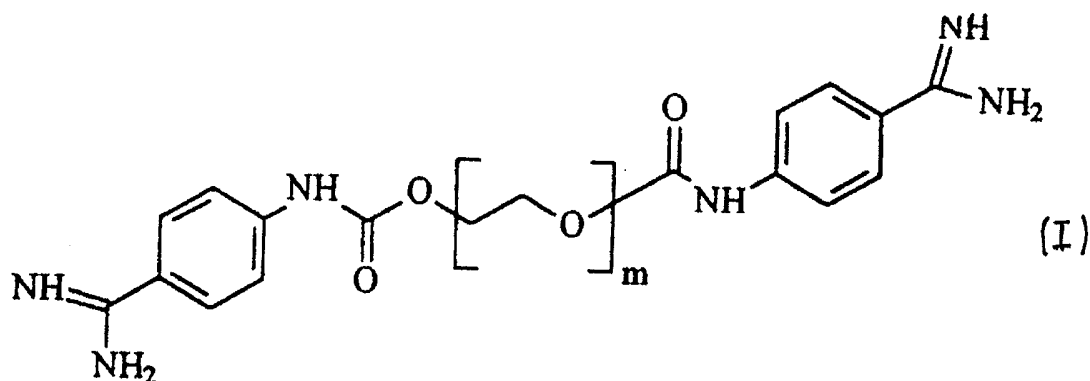
A jejich tautomery, přijatelné soli a biohydrolizovatelné amidy, estery a imidy přičemž:

- (a) B_1 představuje vodík, methyl, ethyl, propyl, methylenovou skupinu připojenou na B_2 prostřednictvím jednoduché kovalentní vazby, tak aby B_1 a B_2 vytvořily pětičlenný kruh a methylenová skupina připojená na B_2 prostřednictvím jiné methylenové skupiny, tak aby B_1 a B_2 vytvořily šestičlenný cyklus,
- (b) B_2 představuje vodík, methyl, ethyl, propyl, methylenovou skupinu připojenou na B_1 prostřednictvím jednoduché kovalentní vazby, tak aby B_1 a B_2 vytvořily pětičlenný kruh a methylenová skupina připojená na B_1 prostřednictvím jiné methylenové skupiny, tak aby B_1 a B_2 vytvořily šestičlenný cyklus,
- (c) X představuje buď prázdnou pozici, nebo $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$,
- (d) Z je aromatický, substituovaný nebo nesubstituovaný monocyklický nebo polycyklický, karbocyklický nebo heterocyklický kruh,
- (e) L_1 , L_2 a L_3 jsou nezávisle prázdná pozice, nebo $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^1-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{R}^6-$, $-\text{O}-\text{R}^7-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^8-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{R}^9-$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}^{10}-$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{11}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{R}^{12})-\text{N}(\text{R}^{13})-\text{Y}$, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} jsou nezávisle alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, alkylamino, chráněná alkylamino, arylamino, chráněná arylamino, arylalkylamino, chráněná arylalkylamino skupina, a kde R^{12} je vodík, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, alkylamino, chráněná alkylamino, arylamino, chráněná arylamino, arylalkylamino, chráněná arylalkylamino skupina, a $-\text{AA}$ kde $-\text{AA}$ je aminokyselinový postranní řetězec a R^{13} je vodík a R^{12} a R^{13} dohromady tvoří monocyklický nebo polycyklický heterocyklický kruh s dusíkem na který je R^{13} navázán a kde Y je prázdná pozice, nebo $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{R}^{14})-\text{N}(\text{R}^{15})-$ kde R^{14} je vodík, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, alkylamino, chráněná alkylamino, arylamino, chráněná arylamino, arylalkylamino, chráněná arylalkylamino skupina, a $-\text{AA}$ kde $-\text{AA}$ je aminokyselinový postranní řetězec a R^{15} je vodík a R^{14} a R^{15} dohromady tvoří další monocyklický nebo polycyklický heterocyklický kruh s dusíkem na který je R^{15} navázán.
- (f) L_4 je prázdná pozice, nebo $-\text{C}(\text{O})-$,

- (g) P je poly(alkylenoxid) polymer obsahující lineární poly(alkylenoxid), větvený poly(alkylenoxid), hvězdicovitý poly(alkylenoxid),
 (h) N je v intervalu od 1 do asi 100
 (i) Q je prázdná pozice, nebo -O-,



- (j) A je prázdná pozice, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, Z', kde Z' je nasycený, nenasycený nebo aromatický monocyklický nebo polycyklický karbocyklický či heterocyklický kruh, -C(O)-Z', a
 kde L₁', L₂', L₃', Z', X',
 B₁' a B₂' jsou stejné jak bylo definováno pro L₁, L₂, L₃, Z, X, B₁ a B₂;
 přičemž látka nemá obecný vzorec I a obecný vzorec I je:



kde m je v intervalu od 3 do asi 500.

Látky podle navrhovaného vynálezu jsou také optické izomery, diastereomery, enantiomery, tautomery, přijatelné soli a biohydrolyzovatelné amidy, estery a imidy výše uvedených látek.

Tyto látky mají schopnost inhibovat aktivitu alespoň jednoho enzymu, nejlépe proteázy či lipázy a to konkrétně těch které jsou zodpovědné za vznik těchto poruch, například opruzenin.

Navrhovaný vynález popisuje látky, které mají inhibiční aktivitu proti enzymům, které jsou zodpovědné za vznik například některých zdravotních poruch pokožky, vlasů a ústní dutiny. Těmito enzymy mohou být například lipáza, serinová proteáza, metaloproteáza, cysteinová proteáza a asparatová proteáza. Konkrétněji to může být lipáza, karboxypeptidáza A, chymotrypsin, elastáza, trypsin a leucinová aminopeptidáza.

Látky podle navrhovaného vynálezu mohou být také použity jako meziprodukty pro přípravu jiných inhibitorů enzymů. To znamená, že látky mohou být dále modifikovány tak, že vzniknou další aktivní analogy.

Jak definuje infra a jak je používáno zde, substituenty mohou být dále substituovány. Mohou být substituovány jedním nebo několika substituenty. Může se jednat o skupiny uvedené v Hanch C., Leo A., „Substituent Constants for Corelation Analysis in Chemistry and Biology“ (1979). Nejvhodnějšími substituenty jsou například alkyl, alkenyl, alkoxy, hydroxy, oxo, nitro, amino, alkylamino, cyano, halo, karboxy, alkoxyacyl (např. karboethoxy, atd.), thiol, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl (např. piperidiny, morfoliny, pyrrolidiny, atd.), imino, thioxo, hydroxyalkyl, aryloxy, arylalkyl a jejich kombinace.

Všechny reference zde citované jsou uvedeny jako citace.

Všechny hodnoty v procentech, poměrech a proporcích, které jsou zde uvedeny, jsou míněny jako hmotnostní podíly, pokud není uvedeno jinak.

Definice použitých termínů

Termín „přijatelná sůl“ jak je zde používán popisuje kationickou sůl vytvořenou na jakékoliv kyselé (např. karboxylové) skupině, nebo anionickou sůl vytvořenou na jakékoliv zásadité (např. amino) skupině. Většina těchto solí je známa v současném stavu techniky a je popsána ve světové patentové přihlášce 87/05297, Johnston et al., podané 11 září 1987. Nejvhodnější jsou soli jsou například soli alkalických kovů (jako je sodík a draslík) a soli kovů alkalických zemin (jako je hořčík a vápník) a organické soli. Nejvhodnější anionické soli jsou halid (např. chloridy). Tyto soli musí být samozřejmě použitelné pro aplikaci do savců.

„Alkenyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný uhlovodíkový radikál, mající od 2 do 15 uhlíkových atomů, lépe pak od 2 do 10 uhlíkových atomů a nejlépe pak od 2 do 8, kromě výjimek, které jsou označeny. Alkenylové substituenty mají alespoň jednu dvojnou vazbu (např. vinyl, allyl a butenyl).

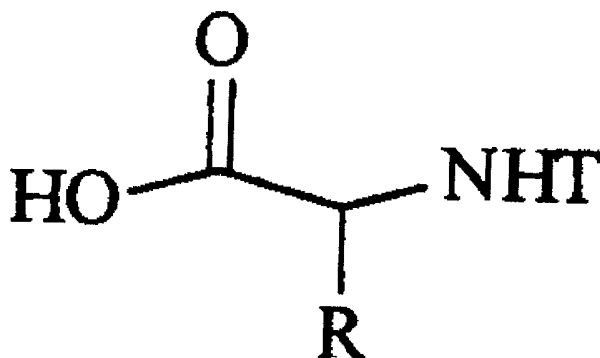
„Alkyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný nasycený uhlovodíkový radikál mající od 1 do 15 uhlíkových atomů, lépe pak od 1 do 10 uhlíkových atomů, ještě lépe pak od 1 do 6 uhlíkových atomů a nejlépe pak od 1 do 4 uhlíkových atomů. Nejvhodnější alkylovou skupinou je např. methyl, ethyl, propyl, izopropyl a butyl.

„Alkylamino“ je aminoradikál s jedním (sekundární amin) nebo dvěma (terciální amin) alkylovými substituenty. Například methylamino ($-\text{NHCH}_3$), dimethylamino ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), methylethylamino ($-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$). Alkylamino může být také alkylový radikál nesoucí

aminoskupinu. Například $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ nebo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$. Alkylaminy mohou být substituované nebo nesubstituované.

„Alkylen“ je alkyl, alkenyl nebo alkynyl který je diradikální, např. methylen $-\text{CH}_2-$.

„Aminokyselinový postranní řetězec“ je R skupina odvozená od přirozené nebo nepřirozené aminokyseliny o struktuře:



kde T je vodík nebo je navázán na R tak aby tvořil kruh (tak jako je to např. v aminokyselině prolin). Tento aminokyselinový postranní řetězec může být substituovaný nebo nesubstituovaný a může mít konfiguraci D, L nebo může být racemický.

„Aryl“ je aromatický karbocyklický nebo heterocyklický radikál. Nejvhodnější arylovou skupinou může být například fenyl, tolyl, xylyl, cumenyl, naftyl, bifenyl, thienyl, furyl, pyridinyl, pyrazinyl, thiazolyl, pyrimidinyl, chinoliny, tetrazolyl, benzothiazolyl, benzofuryl, indolyl a podobně. Tyto aryle mohou být substituované nebo nesubstituované.

„Arylalkenyl“ je alkenylový radikál substituovaný arylovou skupinou nebo arylový radikál substituovaný alkenylovou skupinou. Tyto arylalkenyly mohou být substituované nebo nesubstituované.

„Arylalkyl“ je alkylový radikál substituovaný arylovou skupinou nebo arylový radikál substituovaný alkylovou skupinou. Nejvhodnější arylalkylovou skupinou může být např. benzyl, fenylethyl a fenylpropyl. Tyto arylalkyly mohou být substituované nebo nesubstituované.

„Arylalkylamino“ je aminový radikál substituovaný arylalkylovou skupinou (např. $-\text{NH}$ -benzyl). Arylalkylamino může také být arylalkylový radikál substituovaný aminovou skupinou. Tyto arylalkylamino skupiny mohou být substituované nebo nesubstituované.

„Arylamino“ je aminový radikál substituovaný arylovou skupinou (např. $-\text{NH}$ -aryl). Arylamino může také být arylový radikál substituovaný aminovou skupinou (např. aryl- NH -). Tyto arylamino skupiny mohou být substituované nebo nesubstituované.

“Biohydrolyzovatelné amidy” amidy látek podle navrhovaného vynálezu, které nemusí nezbytně interferovat s inhibiční aktivitou přípravků, nebo které jsou běžně změněny in vivo, člověkem, nebo zvířecím subjektem tak, aby vznikl aktivní inhibitor.

„Biohydrolyzovatelné imidy“ jsou imidy podle navrhovaného vynálezu, které nemusí nezbytně interferovat s inhibiční aktivitou přípravků, nebo které jsou běžně změněny *in vivo*, člověkem, nebo zvířecím subjektem tak, aby vznikla aktivní inhibitor.

„Biohydrolyzovatelné estery“ jsou estery podle navrhovaného vynálezu, které nemusí nezbytně interferovat s inhibiční aktivitou přípravků, nebo které jsou běžně změněny *in vivo*, člověkem, nebo zvířecím subjektem tak, aby vznikla aktivní inhibitor.

„Karbocyklický cyklus“ je uhlovodíkový cyklický radikál. Karbocyklické cykly mohou být monocyklické nebo fúzní, spojené mostem nebo mohou tvořit spiropolycyklický systém. Monocyklické karbocyklické cykly budou celkem obsahovat od 3 do 9 atomů, lépe pak od 4 do 7 atomů a nejlépe od 5 do 6 atomů. Polycyklické karbocyklické cykly obsahují od 7 do 17 atomů, lépe pak od 7 do 14 atomů a nejlépe od 9 do 10 atomů.

„Cykloalkyl“ je nasycený karbocyklický nebo heterocyklický radikál. Nejvhodnější cykloalkyl může být cyklopropyl, cyklobutyl a cyklopentyl.

„Heterocyklický cyklus“ cyklický radikál obsahující v kruhovém řetězci atomy uhlíku a jeden nebo více heteroatomů. Heteroatom může být atom dusíku, síry, fosforu nebo kyslíku, lépe pak dusíku, síry, nebo kyslíku. Heterocyklické cykly mohou být monocyklické nebo fúzní, spojené mostem nebo mohou tvořit spiropolycyklický systém. Monocyklické karbocyklické cykly budou celkem obsahovat od 3 do 9 atomů, lépe pak od 4 do 7 atomů a nejlépe od 5 do 6 atomů. Polycyklické karbocyklické cykly obsahují od 7 do 17 atomů, lépe pak od 7 do 14 atomů a nejlépe od 9 do 10 atomů.

„Nižší“ uhlovodíková skupina (např. nižší alkyl) je alkyl obsahující od 1 do 6, lépe pak od 1 do asi 4 uhlíkových atomů.

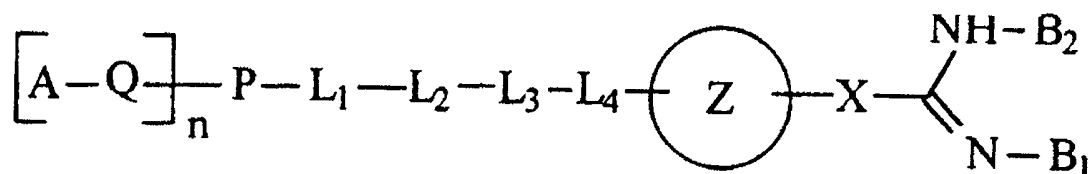
„Chráněný alkylamino“ je alkylaminoskupina, kde aminová funkční skupina je substituována chránicí skupinou, např. jak je uvedeno v T. Greene, „Protecting Groups in Organic Synthesis“ John Wiley & Sons 1981. Nejvhodnější chránicí skupinou je N-tert-butoxykarbonyl (BOC) a N-benzyloxykarbonyl (CBZ).

„Chráněný arylamino“ je arylaminoskupina, kde aminová funkční skupina je substituována chránicí skupinou, např. jak je uvedeno v T. Greene, „Protecting Groups in Organic Synthesis“ John Wiley & Sons 1981. Nejvhodnější chránicí skupinou je N-tert-butoxykarbonyl (BOC) a N-benzyloxykarbonyl (CBZ).

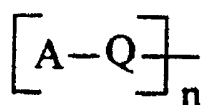
„Chráněný arylalkylamino“ je arylalkylaminoskupina, kde aminová funkční skupina je substituována chránicí skupinou, např. jak je uvedeno v T. Greene, „Protecting Groups in Organic Synthesis“ John Wiley & Sons 1981. Nejvhodnější chránicí skupinou je N-tert-butoxykarbonyl (BOC) a N-benzyloxykarbonyl (CBZ).

“Bezpečné a účinné množství” látek (nebo prostředků) podle navrhovaného vynálezu je takové množství které je efektivní pro inhibici aktivity alespoň jednoho enzymu u savčího subjektu, bez jakýchkoliv nežádoucích postranních efektů (jako je toxicita, podráždění, nebo alergická reakce), tak aby byl úměrný poměr zisk/riziko ve smyslu navrhovaného vynálezu.

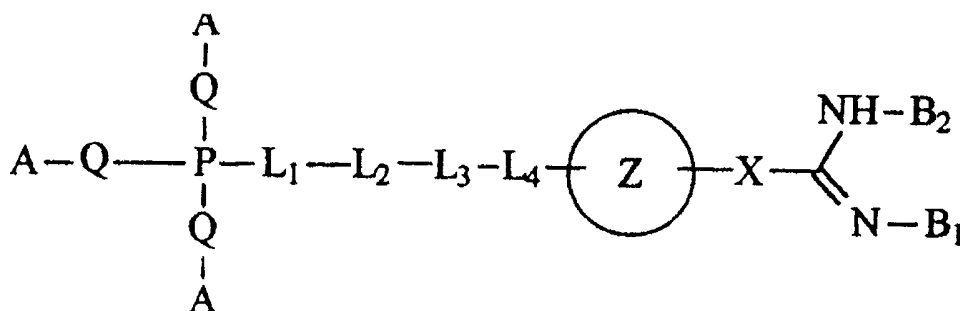
Je zde používáno obecné zobrazení látek nebo jejich částí. V obecném vzorci:



a podobných strukturách,



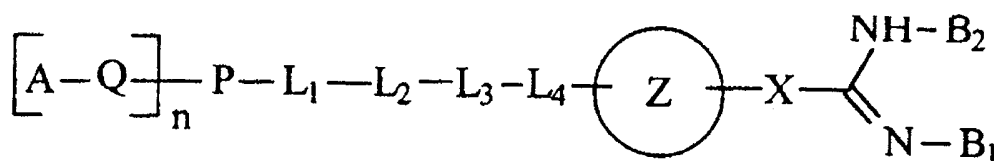
nepředstavuje opakující se monomerní jednotku, neboť „A“ obsahuje pouze jednu vazbu pro navázání. Toto spíše označuje množství „A-Q-“ funkčních skupin připojených na polymer a různých funkčních jednotek polymeru. Pokud je tato hodnota například $n = 3$ obecná struktura může vypadat takto:

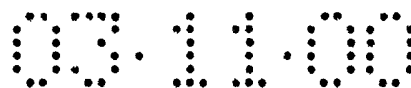


Látky podle navrhovaného vynálezu

Látky podle navrhovaného vynálezu jsou inhibitory, například proteolytických a lipolytických enzymů. Těmito enzymy mohou být lipázy, serinové proteázy, metaloproteázy, cysteinové proteázy a asparatové proteázy.

Látky podle navrhovaného vynálezu jsou popsány v podstatě vynálezu. Navrhovaný vynález popisuje látky o obecném vzorci:





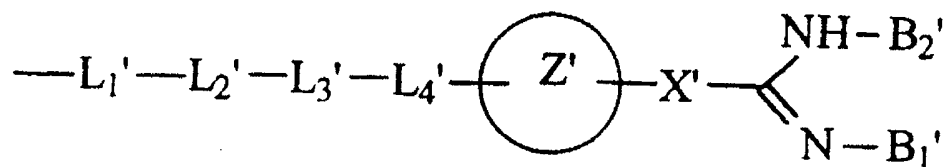
a jejich tautomery, přijatelné soli, biohydrolizovatelné amidy, estery a imidy, přičemž:

- (a) B_1 představuje vodík, methyl, ethyl, propyl, methylenovou skupinu připojenou na B_2 prostřednictvím jednoduché kovalentní vazby, tak aby B_1 a B_2 vytvořily pětičlenný kruh a methylenová skupina připojená na B_2 prostřednictvím jiné methylenové skupiny, tak aby B_1 a B_2 vytvořily šestičlenný cyklus, lépe pak B_1 představuje vodík, nebo methylenovou skupinu připojenou na B_2 prostřednictvím jednoduché kovalentní vazby, tak aby B_1 a B_2 vytvořily pětičlenný kruh a methylenová skupina připojená na B_2 prostřednictvím jiné methylenové skupiny, tak aby B_1 a B_2 vytvořily šestičlenný cyklus, ještě lépe pak B_1 představuje vodík, nebo methylenovou skupinu připojenou na B_2 prostřednictvím jednoduché kovalentní vazby, tak aby B_1 a B_2 vytvořily pětičlenný kruh, nejvhodnější B_1 je vodík
- (b) B_2 představuje vodík, methyl, ethyl, propyl, methylenovou skupinu připojenou na B_1 prostřednictvím jednoduché kovalentní vazby, tak aby B_1 a B_2 vytvořily pětičlenný kruh a methylenová skupina připojená na B_1 prostřednictvím jiné methylenové skupiny, tak aby B_1 a B_2 vytvořily šestičlenný cyklus, lépe pak B_2 představuje vodík, nebo methylenovou skupinu připojenou na B_1 prostřednictvím jednoduché kovalentní vazby, tak aby B_1 a B_2 vytvořily pětičlenný kruh a methylenová skupina připojená na B_1 prostřednictvím jiné methylenové skupiny, tak aby B_1 a B_2 vytvořily šestičlenný cyklus, ještě lépe pak B_2 představuje vodík, nebo methylenovou skupinu připojenou na B_1 prostřednictvím jednoduché kovalentní vazby, tak aby B_1 a B_2 vytvořily pětičlenný kruh, nejvhodnější B_2 je vodík
- (c) X představuje buď prázdnou pozici, nebo $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, lépe pak X představuje buď prázdnou pozici, $-\text{NH}-$, ještě lépe pak X představuje buď $-\text{NH}-$,
- (d) Z je aromatický, substituovaný nebo nesubstituovaný monocyklický nebo polycyklický, karbocyklický nebo heterocyklický kruh, lépe pak je Z aromatický, monocyklický, karbocyklický kruh, ještě lépe pak je Z fenyl nebo naftyl a nejlépe je Z fenyl, vhodné je aby byl L_4 a X substituovány na Z v meta nebo para pozici, lépe pak je L_4 a X substituovány na Z v para pozici,
- (e) L_1 , L_2 a L_3 jsou nezávisle prázdná pozice, nebo $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^1-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{R}^6-$, $-\text{O}-\text{R}^7-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^8-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{R}^9-$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}^{10}-$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{11}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{R}^{12})-\text{N}(\text{R}^{13})-\text{Y}-$, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} jsou nezávisle alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl,

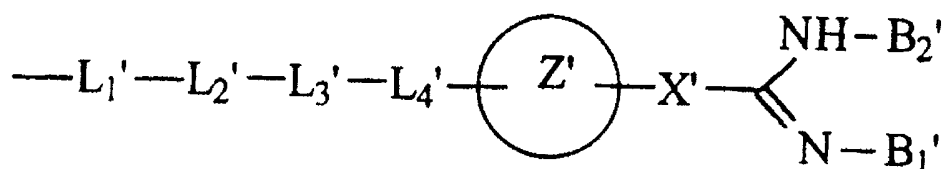
alkylamino, chráněná alkylamino, arylamino, chráněná arylamino, arylalkylamino, chráněná arylalkylamino skupina, a kde R^{12} je vodík, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, alkylamino, chráněná alkylamino, arylamino, chráněná arylamino, arylalkylamino, chráněná arylalkylamino skupina, a -AA kde -AA je aminokyselinový postranní řetězec a R^{13} je vodík a R^{12} a R^{13} dohromady tvoří monocyklický nebo polycyklický heterocyklický kruh s dusíkem na který je R^{13} navázán a kde Y je prázdná pozice, nebo $-C(O)-CH(R^{14})-N(R^{15})-$ kde R^{14} je vodík, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, alkylamino, chráněná alkylamino, arylamino, chráněná arylamino, arylalkylamino, chráněná arylalkylamino skupina, a -AA kde -AA je aminokyselinový postranní řetězec a R^{15} je vodík a R^{14} a R^{15} dohromady tvoří další monocyklický nebo polycyklický heterocyklický kruh s dusíkem na který je R^{15} navázán, lépe pak jsou L_1 , L_2 a L_3 nezávisle $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-CF_2-$, alkyl, aryl (nejlépe fenyl), $-C(O)NH-$, $-NH-SO_2-R^1-$, $-C(O)-R^2-$, $-C(O)-R^3-O-$, $-C(O)-R^4-S-$, $-C(O)-R^5-NH-$, $-NH-R^6-$, $-O-R^7-$, $-C(O)O-R^8-$, $-C(O)NH-R^9-$, $-NHC(O)-R^{10}-$, $-OC(O)-R^{11}-$, $-C(O)-CH(R^{10})-N(R^{11})-Y-$, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a R^9 jsou nezávisle alkyl a aryl, a R^{12} je vodík, alkyl, aryl, arylalkyl, alkylamino, chráněná alkylamino, arylamino, chráněná arylamino, arylalkylamino, chráněná arylalkylamino skupina, a -AA kde -AA je aminokyselinový postranní řetězec a R^{13} je vodík, nebo R^{12} a R^{13} dohromady tvoří monocyklický nebo polycyklický heterocyklický kruh s dusíkem na který je R^{13} navázán a kde Y je prázdná pozice, R^{12} je nejlépe vodík, alkyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl a -AA, R^{13} je nejlépe vodík,

- (f) L_4 je prázdná pozice, nebo $-C(O)-$, lépe pak je $L_4 -C(O)-$,
- (g) P je poly(alkylenoxid) polymer obsahující lineární poly(alkylenoxid), větvený poly(alkylenoxid), hvězdicovitý poly(alkylenoxid), lépe pak je P lineární poly(alkylenoxid) (příčemž lineární poly(alkylenoxid) je nejlépe homopolymer nebo kopolymer poly(ethylenoxidu)), nebo větvený řetězec poly(alkylenoxidu), nejlépe pak je P lineární poly(alkylenoxid) (příčemž lineární poly(alkylenoxid) je nejlépe homopolymer poly(propylenoxidu) nebo homopolymer poly(ethylenoxidu) a nejlépe je homopolymer poly(ethylenoxidu))
- (h) n je v intervalu od 1 do asi 100, příčemž P je lineární poly(alkylenoxid), lépe pak je n 1 nebo 2 a nejlépe 1, příčemž P je větvený poly(alkylenoxid), n je spíše v intervalu od 2 do asi 30, lépe pak je n v intervalu od 2 do asi 20, ještě lépe pak je n v intervalu od 2 do asi 10, příčemž P je hvězdicovitý poly(alkylenoxid), n je pak spíše v intervalu od 4 do asi 100,
- (i) Q je prázdná pozice, nebo $-O-$, lépe pak je Q $-O-$,

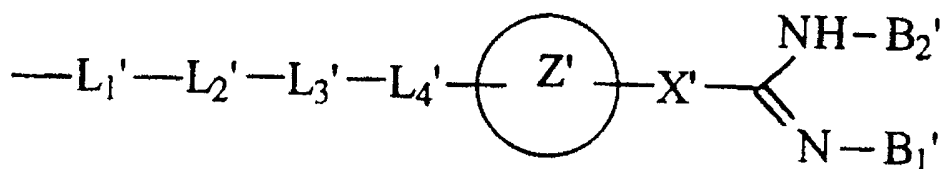
- (j) A je je prázdná pozice, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, Z', kde Z' je nasycený, nenasycený nebo aromatický monocyklický nebo polycyklický karbocyklický či heterocyklický kruh, -C(O)-Z', a -C(O)-R¹⁵-CF₃, přičemž R¹⁵ je prázdná pozice nebo alkyl a:



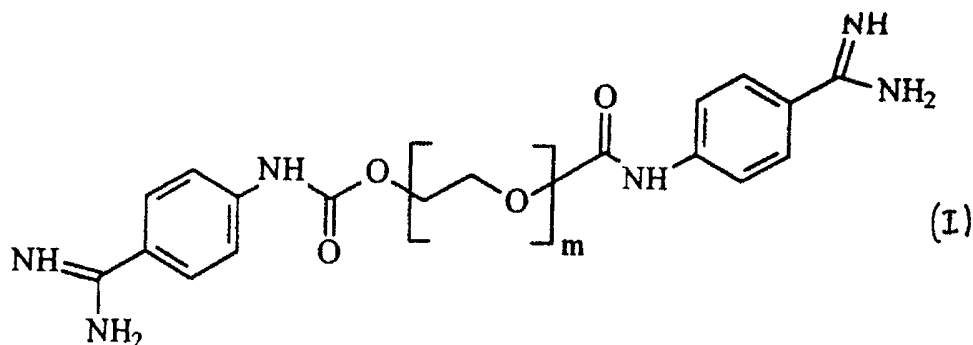
kde L₁', L₂', L₃', Z', X', B₁' a B₂' jsou stejné jak bylo definováno pro L₁, L₂, L₃, Z, X, B₁ a B₂; spíše však je A alkyl (pokud A je alkyl, je nejvhodnější aby byl methyl radikál) nebo:



(kde A je

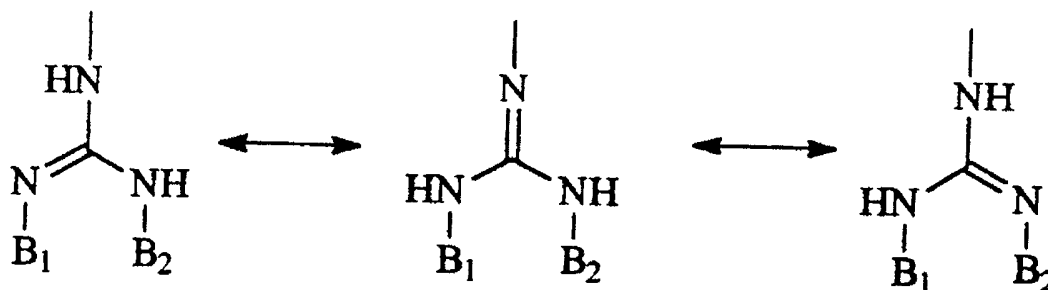


a nejvhodnější je když L₁' = L₁, L₂' = L₂, L₃' = L₃, Z' = Z, X' = X, B₁' = B₁ a B₂' = B₂ přičemž látka nemá obecný vzorec I když obecný vzorec I je:



kde m je v intervalu od 3 do asi 500.

Odborník v současné stavě techniky dokáže předpokládat existenci tautomerních forem u některých látek podle navrhovaného vynálezu. Pokud je zobrazena tautomer A, je jasné, že další tautomerní konformace B a C nemusí být nutně zobrazeny. Pro ilustraci



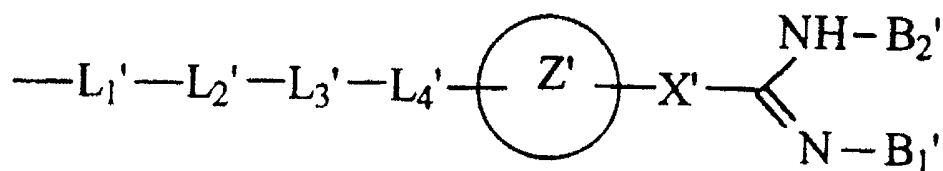
Poly(alkylenoxidy)

Jak je zde používáno, P jsou polymery na bázi poly(alkylenoxidů), může se jednat od lineární, větvené nebo hvězdicovité polymerní struktury.

Lineární poly(alkylenoxidy)

Lineární poly(alkylenoxidy) mohou být homopolymery jednotek alkylenoxidu nebo kopolymer alkylen oxidových jednotek jako takových nebo kopolymerizovaných s jedním nebo více monomerními jednotkami, přičemž tyto monomerní jednotky obsahují jinou funkční skupinu než jaká je navázaná na jednotce alkylenoxidu. Pokud je lineární poly(alkylenoxid) kopolymer může být složen s různou strukturou monomerních jednotek. Například může obsahovat pravidelné opakování (např. A-B-A-B-A-B-A-B), nepravidelné opakování (např. A-A-A-B-A-B-B-A-B-B), nebo se může jednat o blokový kopolymer (např. A-A-A-B-B-B-A-A-A).

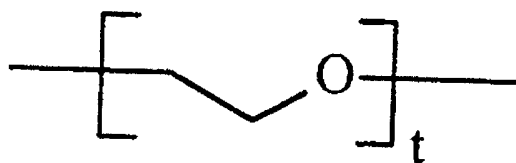
Pokud je P lineární poly(alkylenoxid) látky podle navrhovaného vynálezu mají průměrnou molekulovou hmotnost od asi 350 daltonů do asi 20 000 daltonů, lépe pak od asi 2 000 daltonů do asi 15 000 daltonů, ještě lépe pak asi 3 000 daltonů až asi 10 000 daltonů, nejlépe pak od asi 3 000 daltonů do asi 5 000 daltonů. Vyjimkou je když A je:



V tomto případě, když je P lineární poly(alkylenoxid), látky mají nejvhodnější průměrnou molekulovou hmotnost od asi 400 daltonů do asi 35 000 daltonů, lépe pak od asi 1 500 daltonů do asi 20 000 daltonů, ještě lépe pak asi 3 400 daltonů až asi 10 000 daltonů, nejlépe pak od asi 3 400 daltonů do asi 8 000 daltonů.

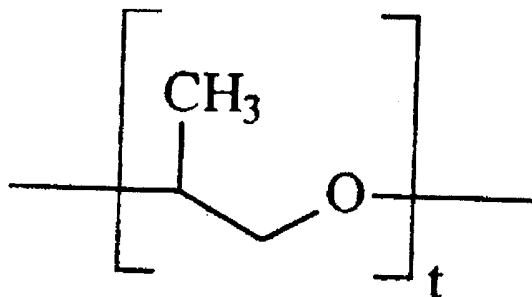
Podobně lineární poly(alkylenoxidy) většinou obsahují od asi 5 do asi 1000 monomerních jednotek, lépe pak od asi 20 do 500 monomerních jednotek, ještě lépe pak od asi 60 do 250 monomerních jednotek a nejlépe od asi 60 do 200 monomerních jednotek.

Je vhodné aby poly(alkylenoxid) je tvořen ethylenoxidovými a/nebo propylenoxidovými monomerními jednotkami. V nejvhodnější konkrétní variantě navrhovaného vynálezu je lineární poly(alkylenoxid) homopolymer tvořený ethylenoxidovými nebo propylenoxidovými monomerními jednotkami. Lineární homopolymer poly(ethylenoxidu) může být zobrazen



následovně:

kde t je počet opakujících se ethylenoxidových monomerních jednotek. Lineární homopolymer poly(propylenoxidu) může být zobrazen následovně:



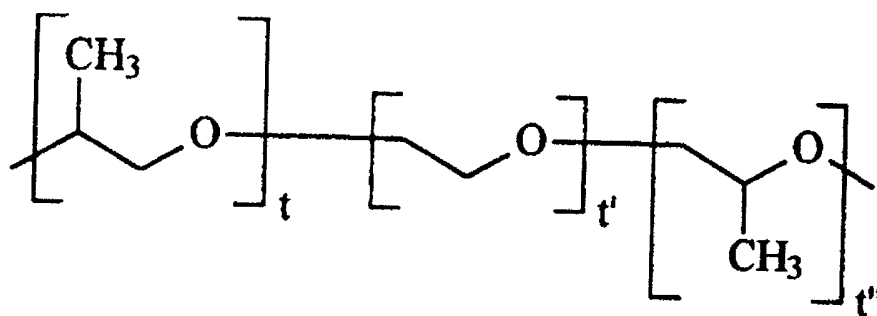
kde t je počet opakujících se propylenoxidových monomerních jednotek.

Lineární poly(alkylenoxidy) mohou být homopolymery jednotek alkylenoxidu nebo kopolymer alkylen oxidových jednotek jako takových nebo kopolymerizovaných s jedním nebo více monomerními jednotkami, přičemž tyto monomerní jednotky obsahují jinou funkční skupinu než jaká je navázaná na jednotce alkylenoxidu. Pokud je lineární poly(alkylenoxid) kopolymer alkylenoxidových monomerů, je vhodné aby do 20 % do asi 99 % celkového počtu monomerních jednotek tvořily monomery ethylenoxidu a od asi 1 % do asi 80 % monomery propylenoxidu.

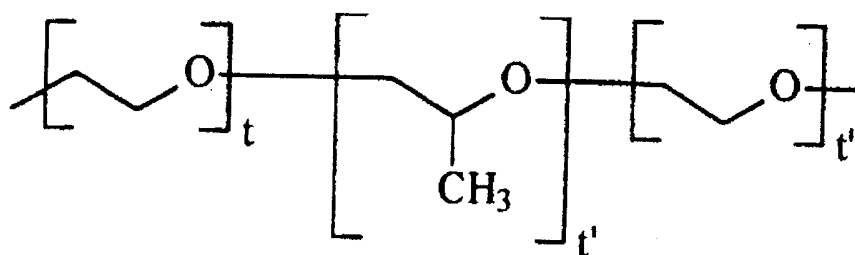
Pokud je lineární poly(alkylenoxid) kopolymer alkylenoxidových monomerů a jiných monomerních jednotek obsahujících jinou funkční skupinu než jaká je navázaná na jednotce

alkylenoxidu, je vhodné aby do 50 % do asi 99 % celkového počtu monomerních jednotek tvořily monomery alkylenoxidu, lépe pak od asi 70 % do asi 99 % celkového počtu monomerních jednotek tvořily monomery alkylenoxidu a nejlépe od asi 80 % do asi 99 % celkového počtu monomerních jednotek tvořily monomery alkylenoxidu.

Příkladem vhodných lieárních poly(alkylenoxidů) jsou bifunkční polyethylenglykoly zakončené propylaminovou skupinou o molekulové hmotnosti 2000, dostupné pod obchodním jménem Jeffamin® ED2003 od Huntsman Chemical Corp., Houston Texas. Následující nelimitující příklady pouze ilustrují strukturu lineárních poly(alkylenoxid) polymerů:

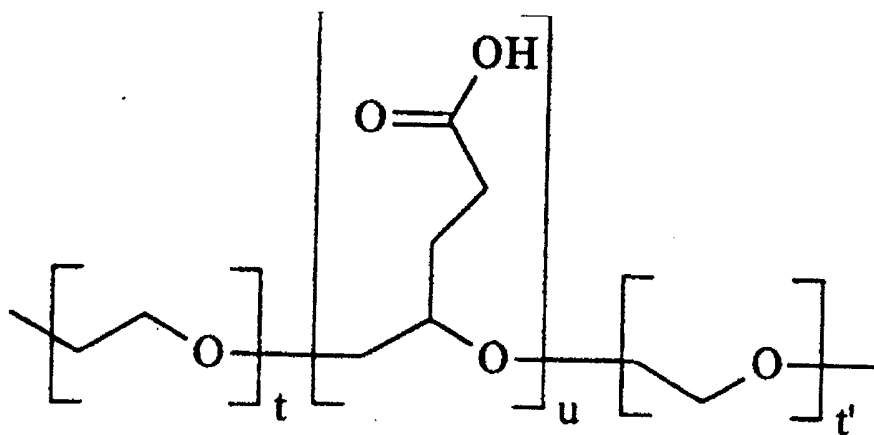


kde t , t' a t'' jsou nezávisle počet opakování monomerních jednotek:

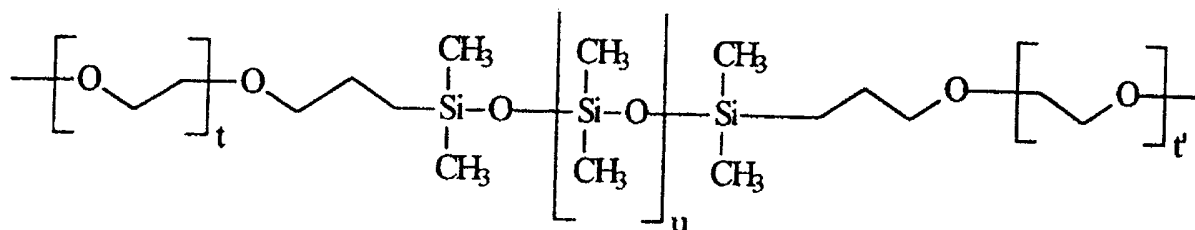


kde t , t' a t'' jsou nezávisle počet opakování monomerních jednotek.

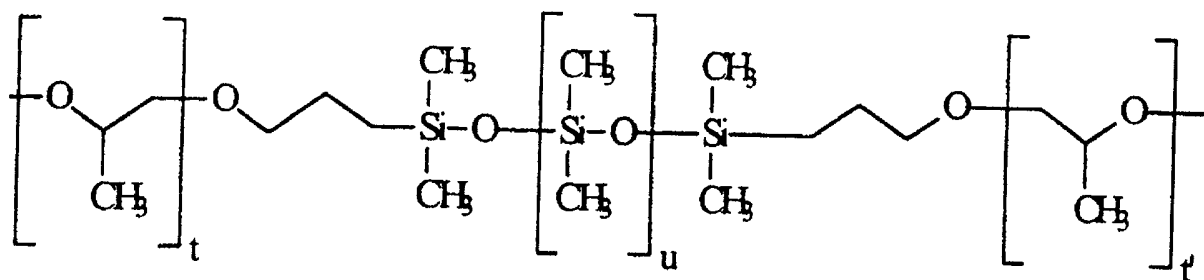
Následující nelimitující příklady dále ilustrují příklady lineárních poly(alkylenoxidů) kopolymerizovaných s jinou monomerní jednotkou obsahují jinou funkční skupinu než jaká je navázaná na jednotce alkylenoxidu:



(dostupné od Sherwater Polymers, Inc.) kde t , u a t' jsou nezávisle počtem opakujících se monomerních jednotek,



(dostupné od Gelest Inc.) kde t , u a t' jsou nezávisle počtem opakujících se monomerních jednotek,



(dostupné od Gelest Inc.) kde t , u a t' jsou nezávisle počtem opakujících se monomerních jednotek.

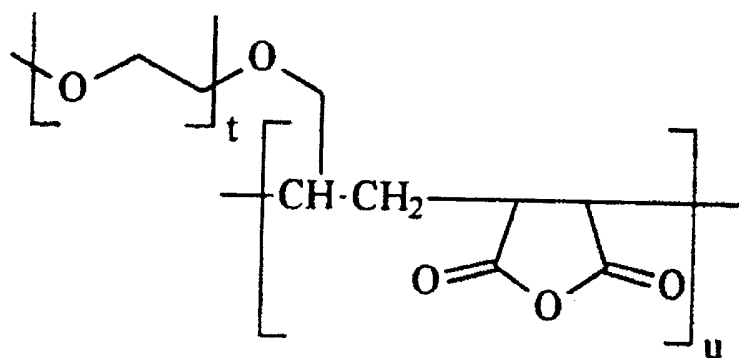
Poly(alkylenoxidy) s větveným řetězcem

Aby se zvýšila funkčnost P polymeru, jsou konstruovány polymery s větveným poly(alkylenoxidovým) řetězcem. Polymery s větveným poly(alkylenoxidovým) řetězcem obsahují jeden až několik lineárních poly(alkylenoxidových) řetězců připojených na jeden nebo více funkčních monomerů. Funkční monomery jsou definovány jako takové monomery které obsahují reaktivní funkční skupinu. Tyto reaktivní funkční skupiny mohou být používány pro navázání jiných funkčních skupin, jako jsou hydroxylové skupiny lineárních poly(alkylenoxidových) řetězců. Příkladem těchto skupin mohou být karboxylové skupiny, alkoholy a aminy. Pokud je P polymer s větveným poly(alkylenoxidovým) řetězcem obsahuje pak od asi 50 % do asi 99 % z celkového počtu monomerních jednotek monomerní jednotky alkylenoxidu, lépe pak od asi 70 % do asi 99 % z celkového počtu monomerních jednotek monomerní jednotky alkylenoxidu a nejlépe od asi 80 % do asi 99 % z celkového počtu monomerních jednotek monomerní jednotky alkylenoxidu.

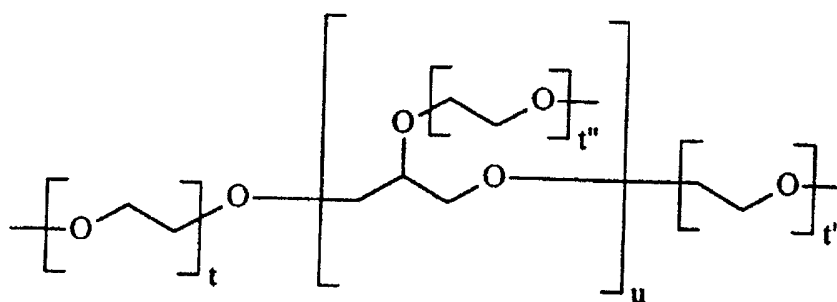
Pokud je P polymer s větveným poly(alkylenoxidovým) řetězcem, jeho molekulová hmotnost by měla být od asi 5 000 daltonů do asi 100 000 daltonů, spíše však by jeho molekulová hmotnost

měla být od asi 7 000 daltonů do asi 50 000 daltonů a nejspíše by jeho molekulová hmotnost měla být od asi 10 000 daltonů do asi 50 000 daltonů.

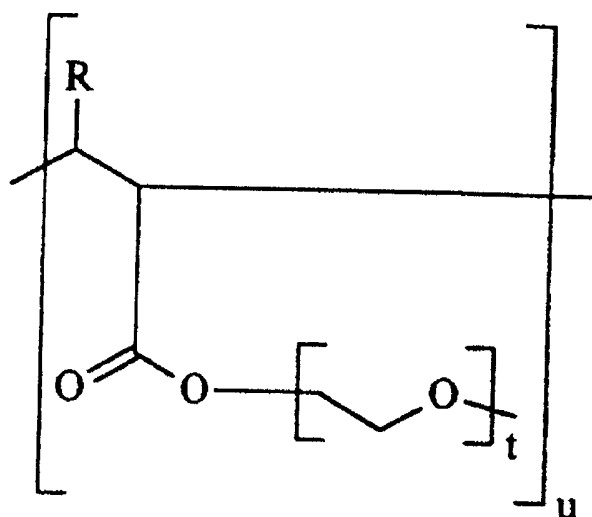
Následující nelimitující příklady ukazují některé příklady poly(alkylenoxidů):



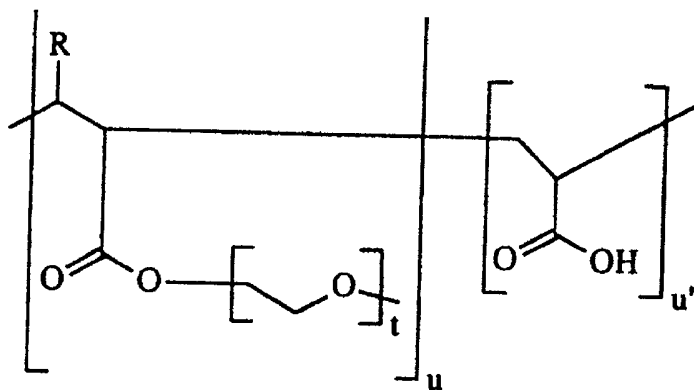
a jeho deriváty, jako jsou například produkty jeho hydrolýzy, a kde t a u představují nezávisle počet opakujících se monomerních jednotek,



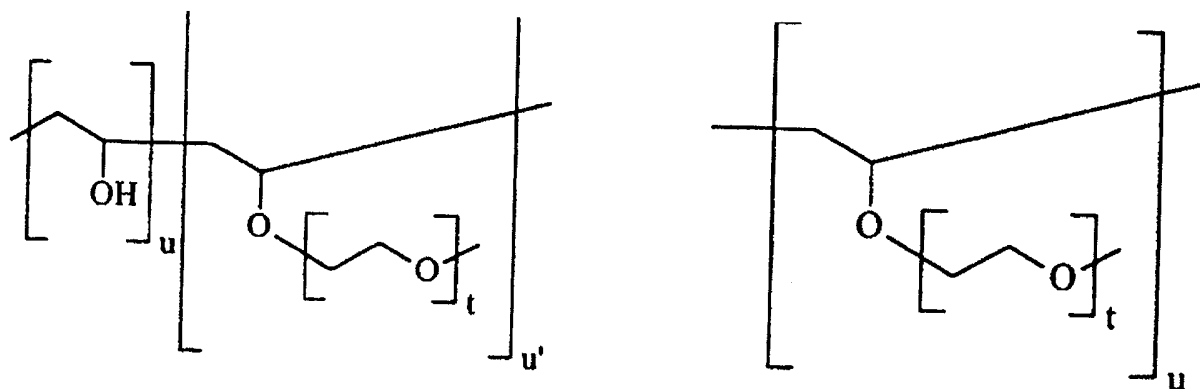
kde t , u a t' jsou nezávisle počtem opakujících se monomerních jednotek,



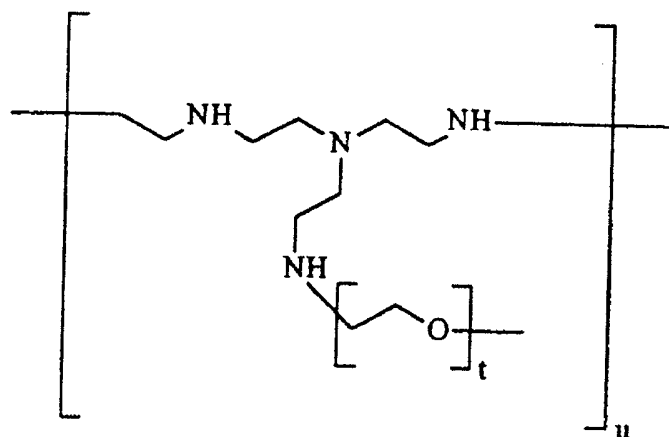
kde t a u představují nezávisle počet opakujících se monomerních jednotek a R je například vodík nebo alkyl. Tomuto polymeru se podobá následující polymer kde došlo a alkoxylation (např. ethoxylation) a výsledkem je následující příklad:



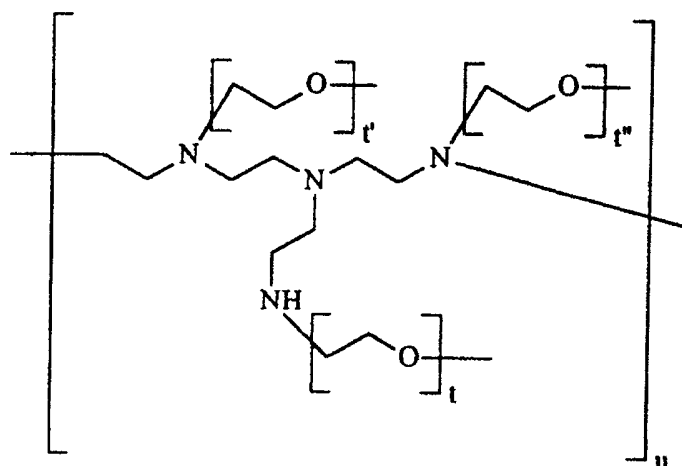
kde t , u' a u představují nezávisle počet opakujících se monomerních jednotek a R je například vodík nebo alkyl, a podobně:



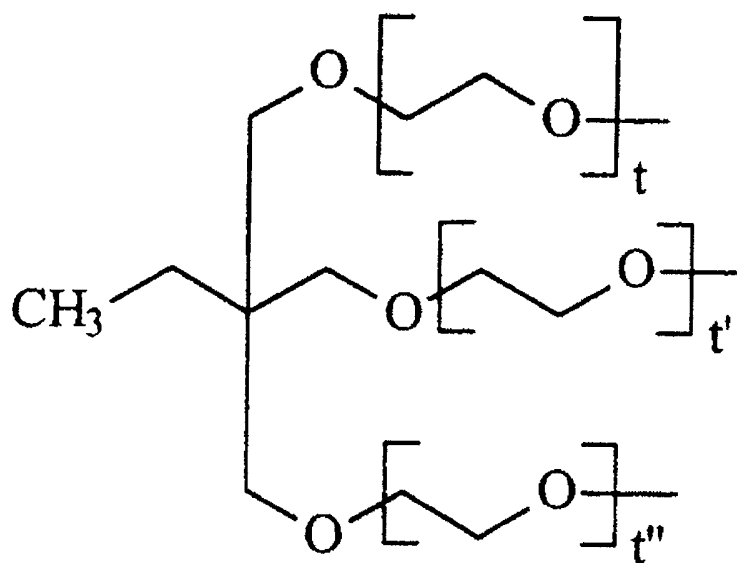
kde t , u' a u představují nezávisle počet opakujících se monomerních jednotek:



kde t a u představují nezávisle počet opakujících se monomerních jednotek:



kde t , t' a t'' představují nezávisle počet opakujících se monomerních jednotek:



(ethoxylovaný trimethylpropan), kde t , t' a t'' představují nezávisle počet opakujících se monomerních jednotek.

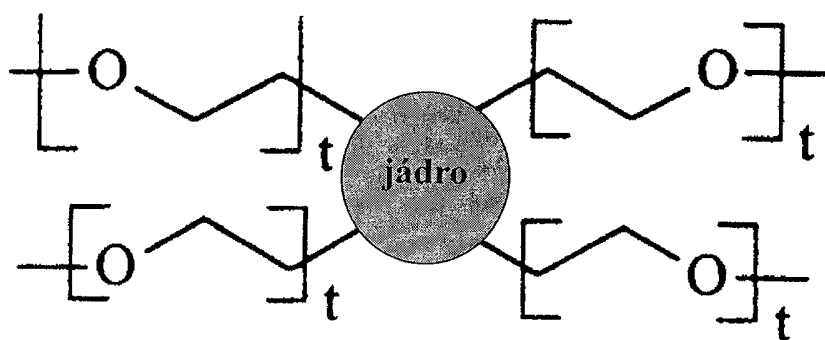
Hvězdicovité poly(alkylenoxidy)

Hvězdicovité poly(alkylenoxidy) jsou podobně jako větvené polymery používány ke zvýšení funkčnosti polymeru. Různé popisy způsobů přípravy poly(alkylenoxidů) s hvězdicovitou strukturou jsou uvedeny v Gnanou Y., Lutz P., Rempp P., „Synthesis of Star-Shaped Poly(ethylen oxide)“, Macromolecular Chemistry, Vol. 189 (1988) str. 2885-2892. Celá řada

poly(alkylenoxidů) s hvězdicovitou strukturou je komerčně dostupná. Tyto poly(alkylenoxidy) s hvězdicovitou strukturou mohou mít centrální jádro, které může, ale nemusí být polymerizováno do podoby poly-jádra. Taková jádra obsahují předem stanovený počet aktivních míst, na která mohou být navázány lineární nebo větvené řetězce poly(alkylenoxidů) tak aby vzniklo jádro s požadovaným počtem ramen. Viz také US patent 5 648 506, Desai et al., 1997. Příkladem jader, která mohou být použita pro přípravu poly(alkylenoxidů) s hvězdicovitou strukturou jsou například divinylbenzen, polymerizovaný divinylbenzen, cukry jako jsou například cyklodextriny a ethylendiamin. Počet ramen se může odlišovat, je ale v rozmezí od 4 do asi 100. Pokud je P poly(alkylenoxid) s hvězdicovitou strukturou obsahuje pak od asi 80 % do asi 99 % z celkového počtu monomerních jednotek monomerní jednotky alkylenoxidu, lépe pak od asi 90 % do asi 99 % z celkového počtu monomerních jednotek monomerní jednotky alkylenoxidu a nejlépe od asi 95 % do asi 99 % z celkového počtu monomerních jednotek monomerní jednotky alkylenoxidu.

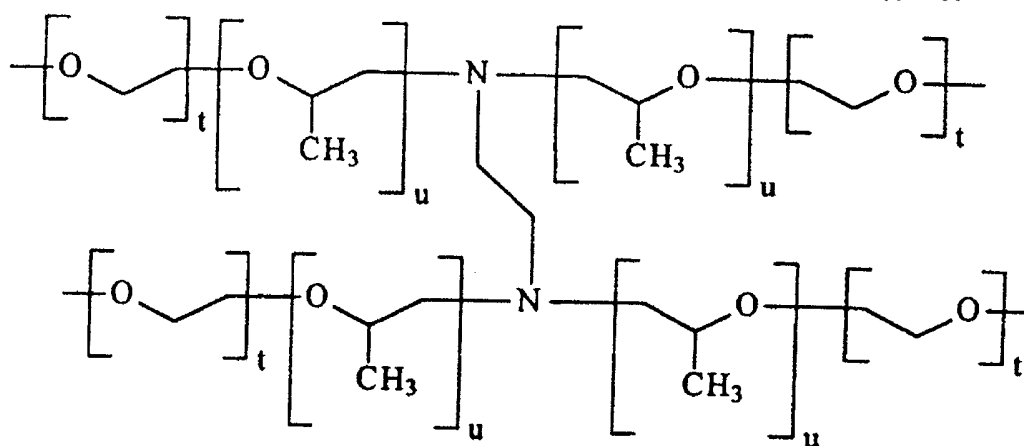
Pokud je P poly(alkylenoxid) s hvězdicovitou strukturou, jeho molekulová hmotnost by měla být od asi 10 000 daltonů do asi 500 000 daltonů, spíše však by jeho molekulová hmotnost měla být od asi 10 000 daltonů do asi 100 000 daltonů a nejspíše by jeho molekulová hmotnost měla být od asi 10 000 daltonů do asi 50 000 daltonů.

Poly(alkylenoxid) s hvězdicovitou strukturou se čtyřmi rameny je na obrázku níže:



kde t je počet opakujících se monomerních jednotek.

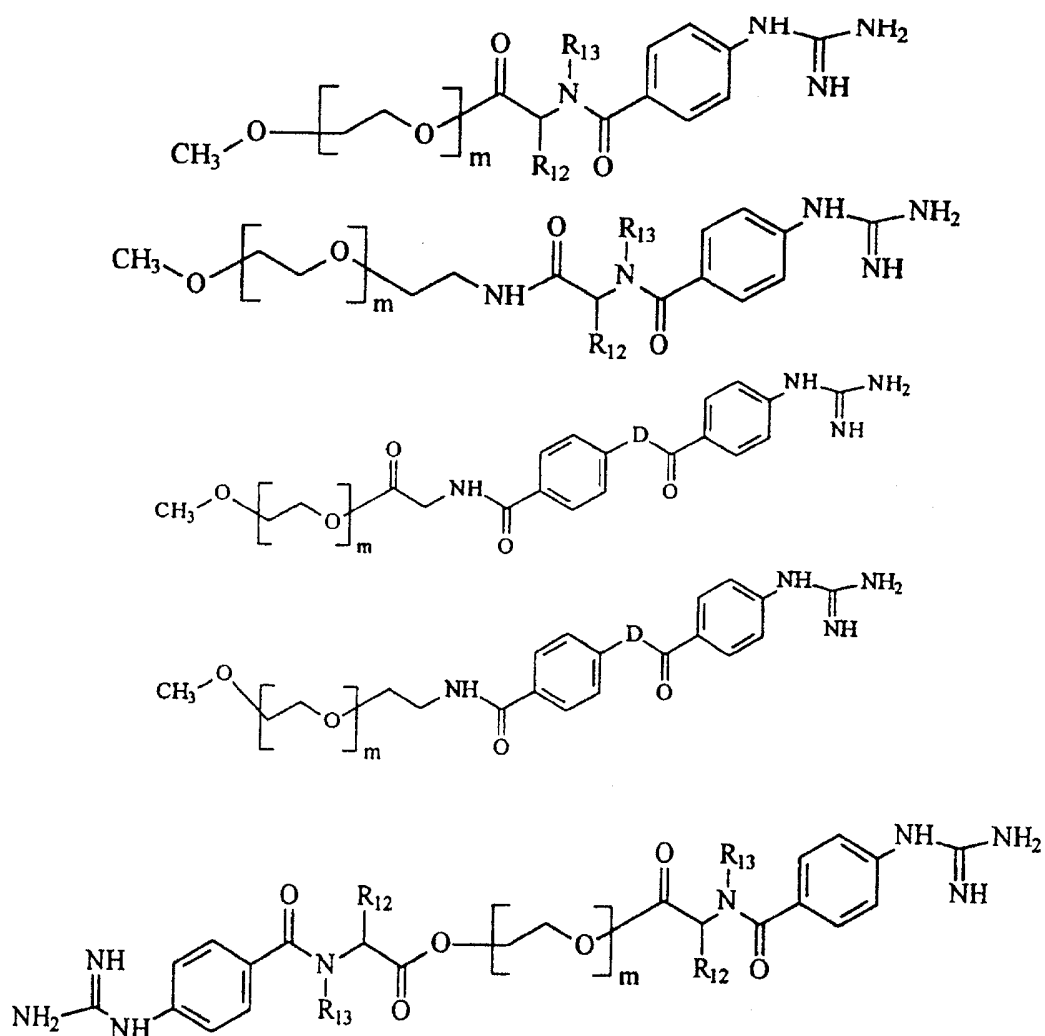
Dále následují nelimitující příklady poly(alkylenoxidů) s hvězdicovitou strukturou které obsahují ethylendiaminové jádro:

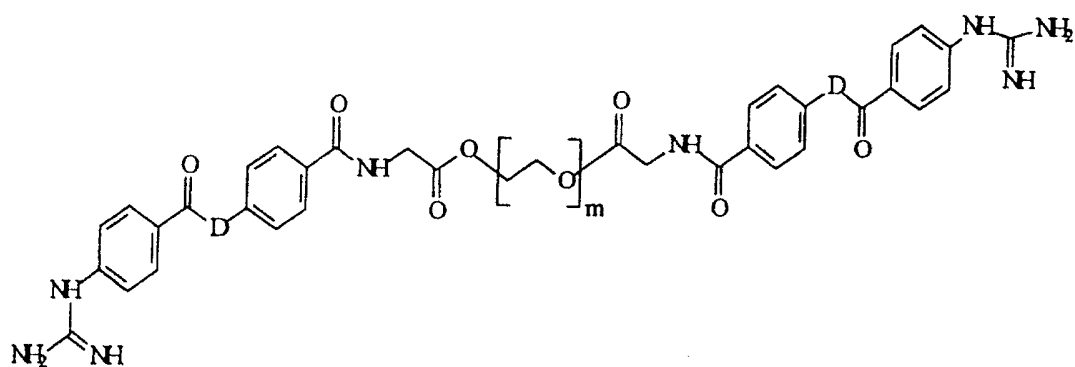
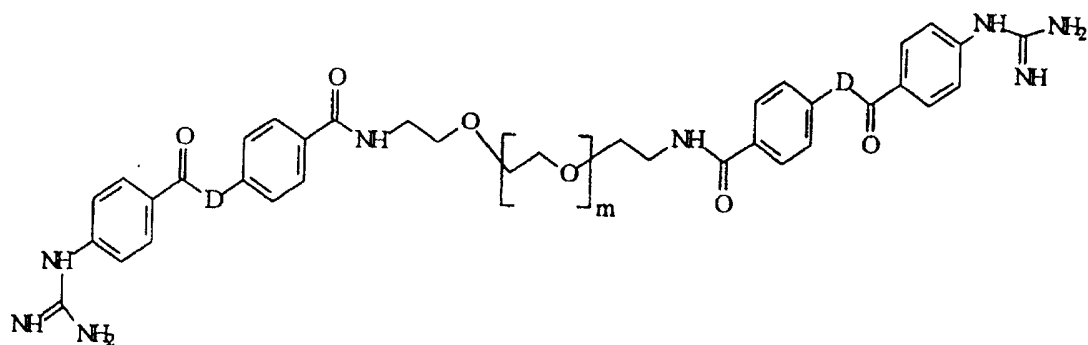
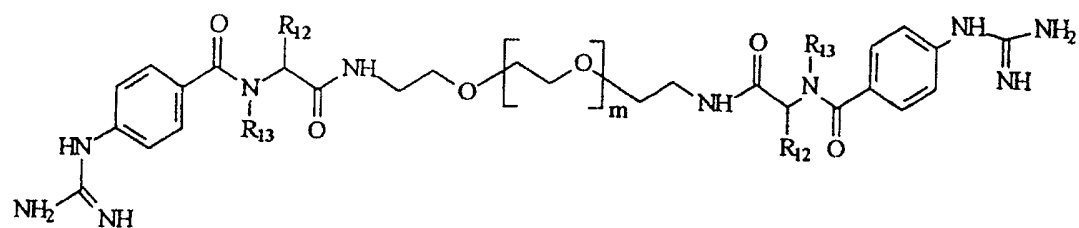


kde t a u jsou nezávisle počet opakujících se monomerních jednotek.

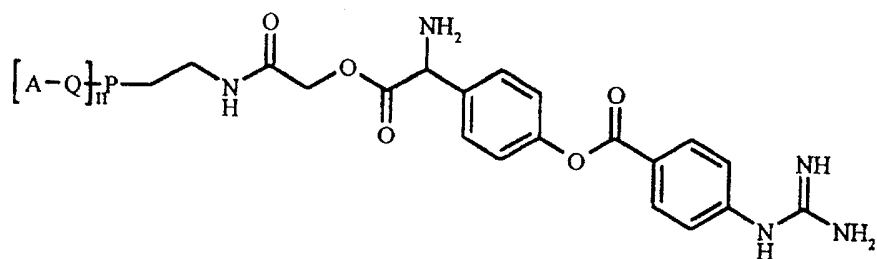
Další příklady látek podle navrhovaného vynálezu

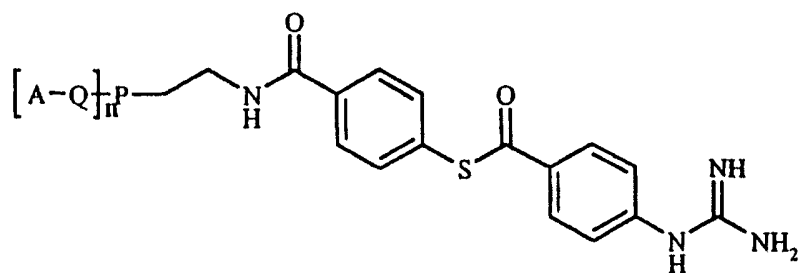
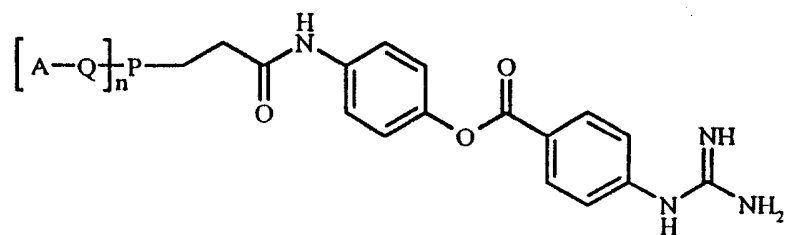
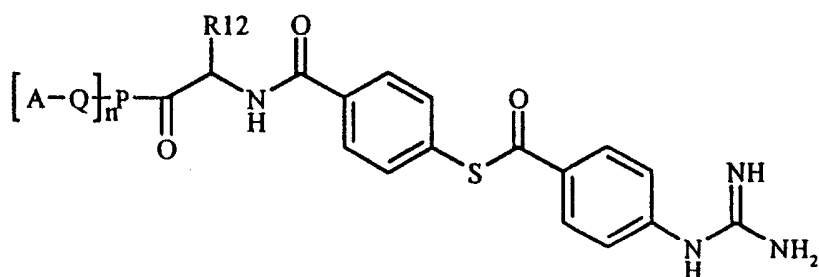
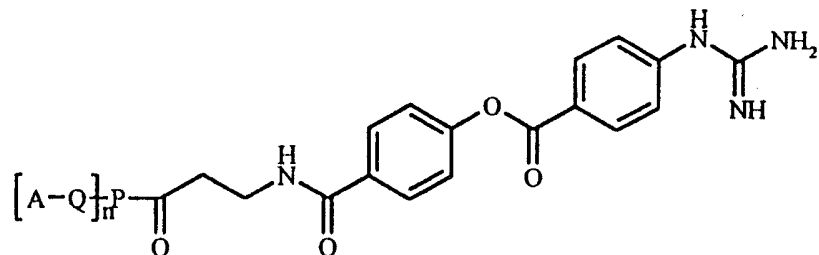
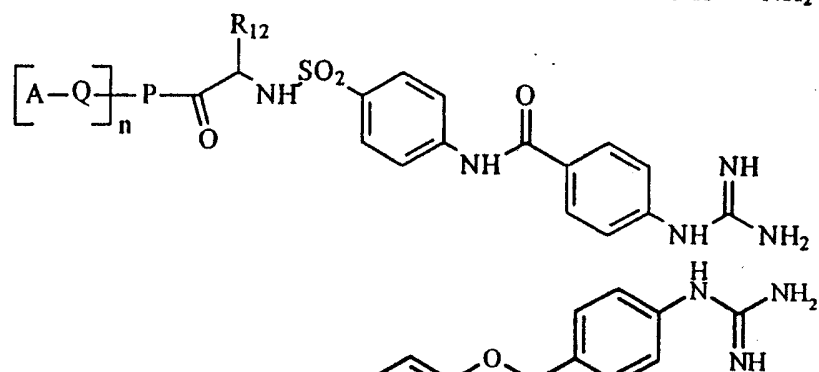
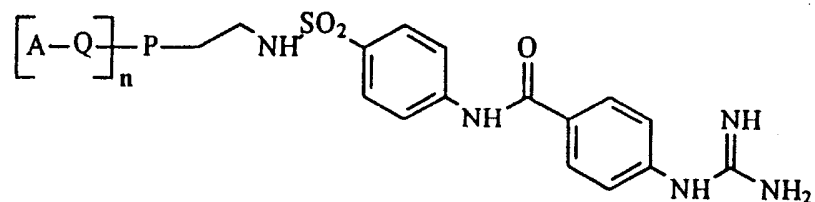
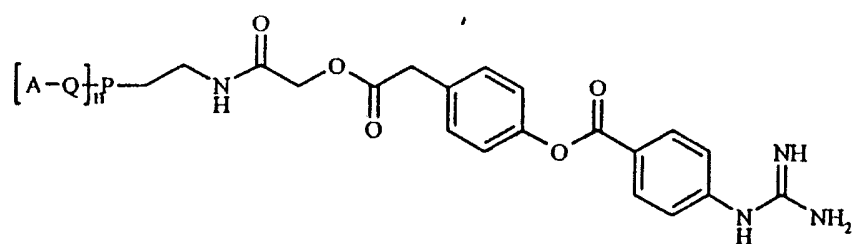
Následující nelimitující příklady slouží pouze pro ilustraci různých látek podle navrhovaného vynálezu:

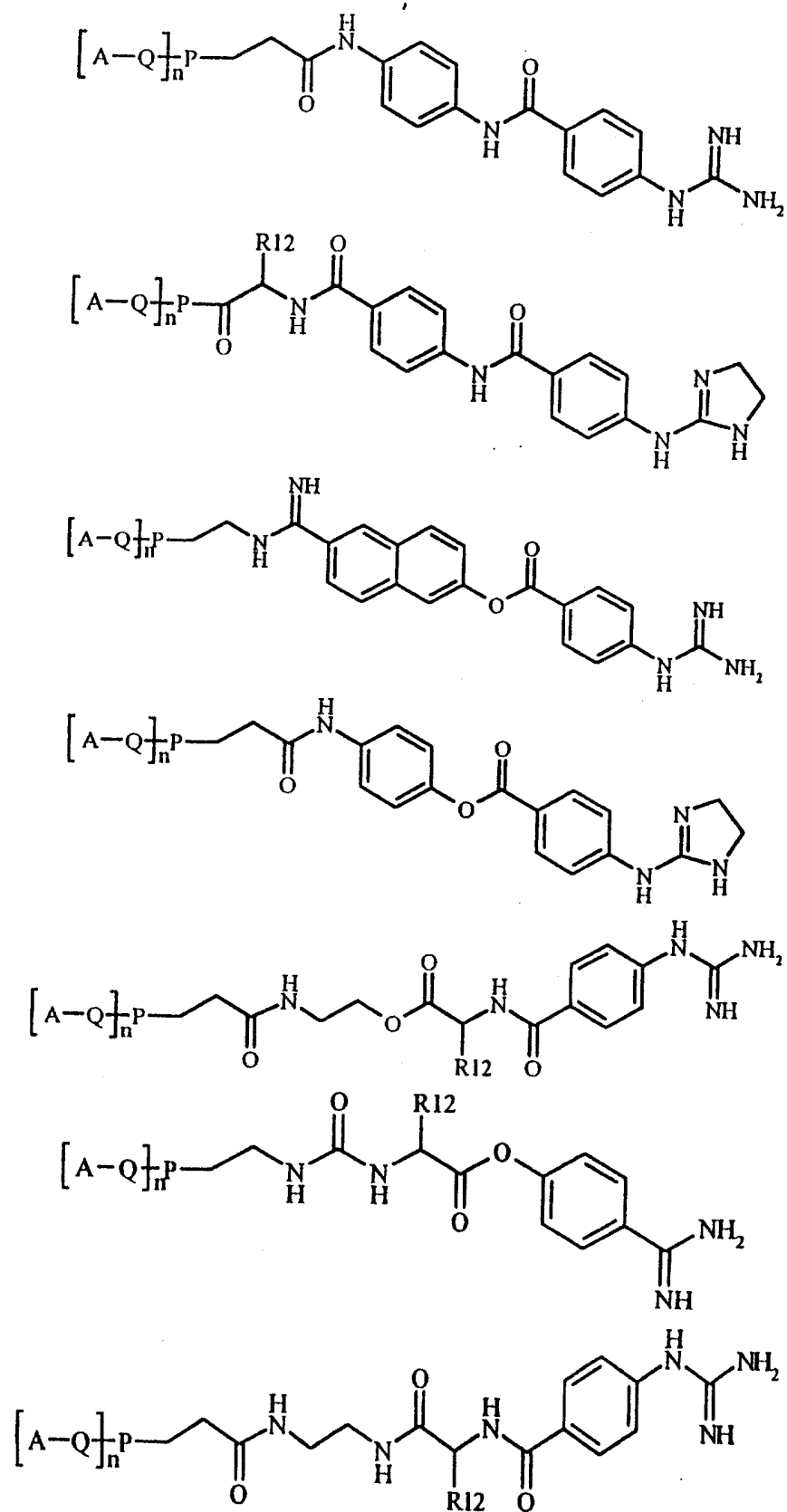


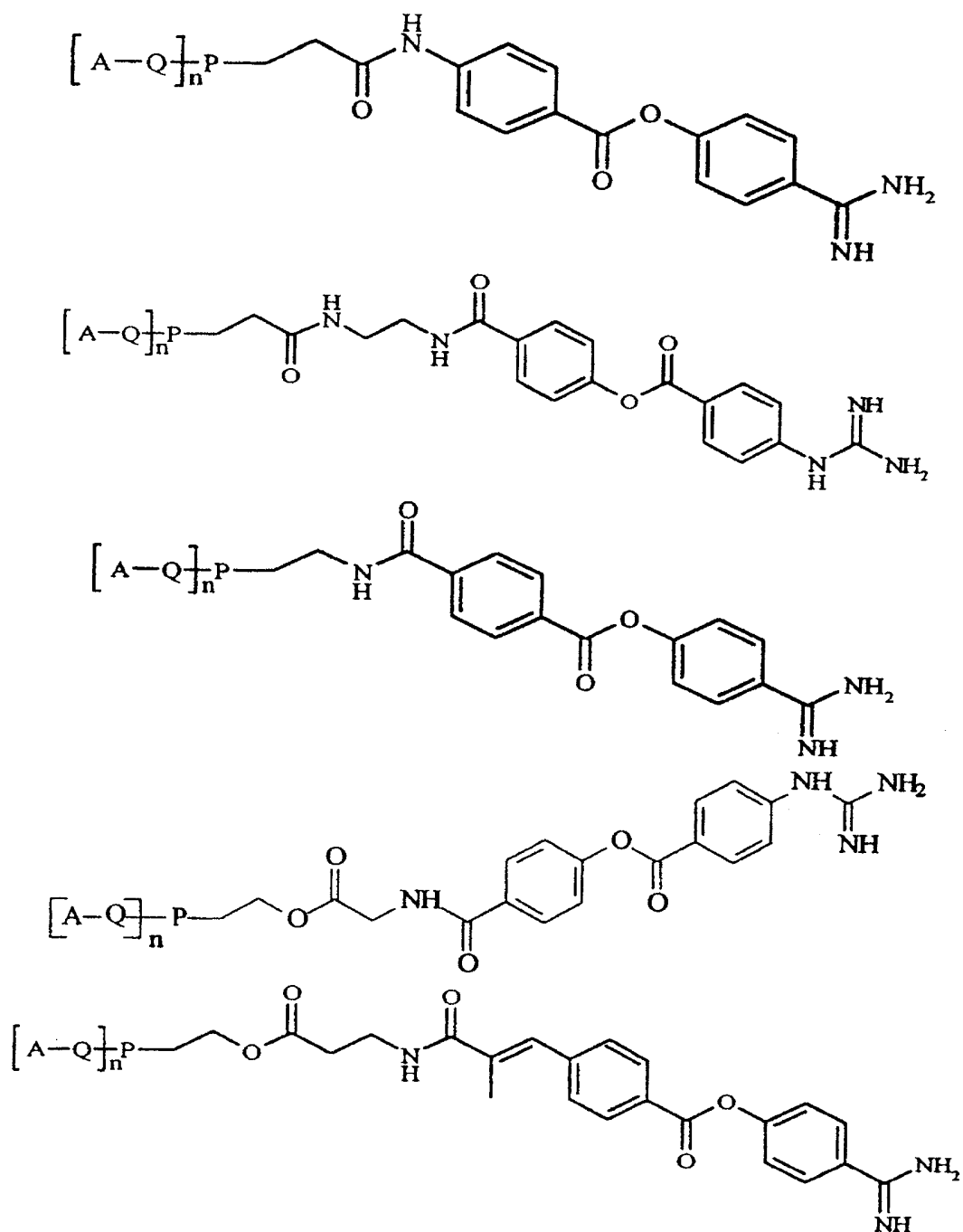


Kde R^{12} je vodík, alkyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl a $-AA$, R^{13} je vodík, D je $-O-$, $-S-$ a $-NH-$ a kde m je v intervalu od 5 do asi 1000 monomerních jednotek, lépe pak od 20 do asi 500 monomerních jednotek, ještě lépe od 60 do asi 250 monomerních jednotek a nejlépe od 60 do asi 200 monomerních jednotek a :









Způsob přípravy látek podle navrhovaného vynálezu

Látky podle navrhovaného vynálezu jsou připraveny pomocí technik dobře známých v současném stavu techniky. Látky sloužící jako výchozí materiál použité pro přípravu látek podle navrhovaného vynálezu jsou připraveny pomocí technik dobře známých v současném stavu techniky, nebo běžně komerčně dostupné.

Je samozřejmostí, že odborník v současném stavu techniky v organické chemii je schopen provádět základní operace bez podrobného návodu.

Příklady těchto postupů jsou uvedeny ve známých publikacích jako je J. March, „Advanced Organic Chemistry“, John Wiley & Sons, 1992.

Odborník v současném stavu techniky může usoudit, že některé reakce je lépe provádět pokud jsou některé funkční skupiny maskovány nebo chráněny a tím je možno zvýšit výtěžek reakce a/nebo se vyvarovat některých nežádoucích reakcí. Tyto postranní reakce jsou uvedeny v literatuře a jsou dobře známé každému odborníkovi v oboru. Příklady celé řady manipulací jsou uvedeny například v T. Greene, „Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1981.

Látky podle navrhovaného vynálezu mohou mít jedno nebo více chirálních center. Výsledkem je že je možné připravit selektivně různé optické izomery, včetně diastereomer a enantiomer ve větší míře než jiné, například použitím chirálních výchozích materiálů, katalyzátorů a rozpouštědel, nebo je možné připravit všechny stereoizomery nebo optické izomery včetně diastereomer a enantiomer naráz (racemická směs). Tedy látky podle navrhovaného vynálezu mohou existovat jako racemická směs, směs optických izomer, včetně diastereomer a enantiomer, nebo je možné stereoizomery oddělit různými technikami známými v současném stavu techniky jako jsou např. chirální soli nebo chirální chromatografie.

Navíc je známo, že některý optický izomer, včetně diastereomeru a enantiomeru může mít lepší vlastnosti než ostatní. V nárocích je tedy zřejmé, že pokud je nárokována racemická směs je zřejmé, že jsou míněny oba optické izomery, včetně diastereomer a enantiomer nebo stereomery v podstatě izolované jsou zamýšleny také.

Dále je uvedena základní technika syntézy esterů a amidů poly(alkyleoxidových) polymerů. Další nelimitující příklady ilustrují konkrétněji způsob přípravy různých látek podle navrhovaného vynálezu.

Seznam zkratk

N,N-dimethylformamid	DMF
N,N-dimethylacetamid	DMA
1-methyl-2-pyrolidinon	NMP
1,3-dicyklohexylkarbodiimid	DCC
1,3-diisopropylkarbodiimid	DIC
chlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-karbodiimidu	EDCI
4-dimethylaminopyridin	DMAP
1-hydroxybenzotriazolhydrát	HOBt

Esterifikace poly(alkylenoxidů):

Poly(alkylenoxidové) polymery mající methyl éter na jednom konci polymeru a obsahující alespoň jeden volný hydroxyl jsou rozpuštěny v rozpouštědle vhodném pro esterifikaci. Vhodná rozpouštědla pro esterifikaci jsou acetonitril, DMF, DMA, p-dioxan, NMP, dichlormethan a chloroform. Vhodnějšími rozpouštědly jsou acetonitril, DMF, p-dioxan, NMP, dichlormethan. Nejvhodnější rozpouštědla jsou acetonitril, DMF, NMP, dichlormethan.

V inertní atmosféře je polymer a vhodně chráněná karboxylová kyselina rozpuštěn ve vhodném rozpouštědle při pokojové teplotě.

Poté je přidáno iniciační agens. Může se jednat o DCC, DCI, EDCI. Esterifikace poly(alkylenoxidů) může být zefektivněna přidáním například 0,1 až 10,0 ekvivalentu DMAP.

Reakce probíhá za stálého míchání při pokojové teplotě 8 až 18 hodin. Průběh reakce může být monitorován pomocí TLC v silikagelu a Dragendorffova reagens (6,6 g chloridu barnatého, 0,11 g subnitratu bizmutnatého, 2,7 g jodidu draselného ve vodě (73 ml) a kyseliny octové (15 ml)), deriváty poly(alkylenoxidů) jsou obarveny oranžově). Jakmile je reakce ukončena je reakční roztok přefiltrován a filtrát je naředěn diethyletherem při teplotě mezi -10°C a asi 25°C , lépe pak při teplotě mezi 0°C a asi 4°C dokud nevznikne sraženina. Jinou možností je nalít filtrát do nadbytku diethyletheru za stálého míchání při teplotě mezi -10°C a asi 25°C , lépe pak při teplotě mezi 0°C a asi 4°C dokud z roztoku nevypadne esterifikovaný polymer. Pevná fáze je sebrána, promyta vodou a zvážena. Další přečištění, pokud je nezbytné může být provedeno rekrystalizací například v horkém ethanolu.

Amidy mohou být připraveny za podobných podmínek jako jsou uvedeny výše, za použití odpovídajících výchozích materiálů, což je každému odborníkovi v oboru jasné.

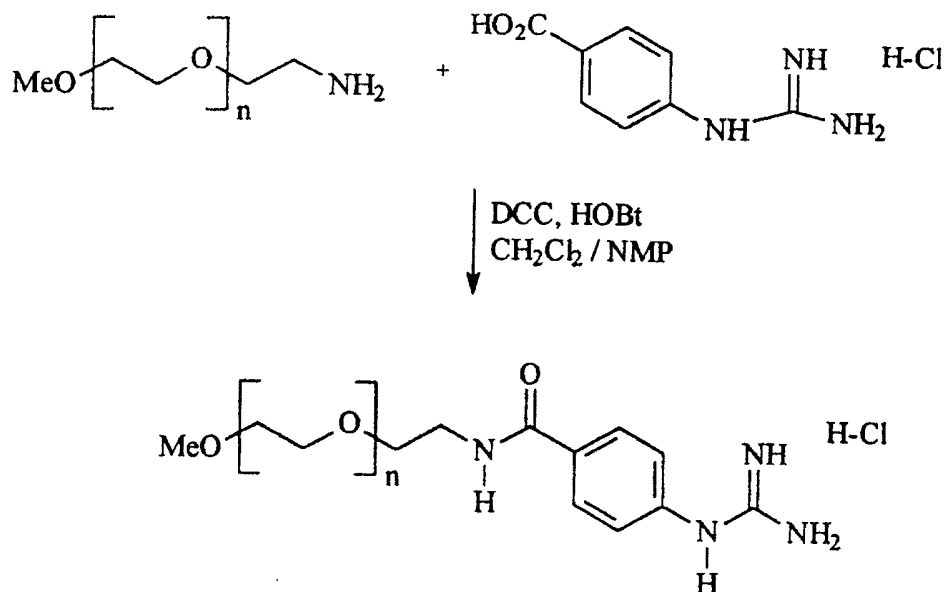
Následující nelimitující příklady slouží pouze k ilustraci prostředků podle navrhovaného vynálezu včetně těch konkrétních variant kde není použit ani ester ani amid poly(alkylenoxidů).

PŘÍKLADY PROVEDENÍ VYNÁLEZU

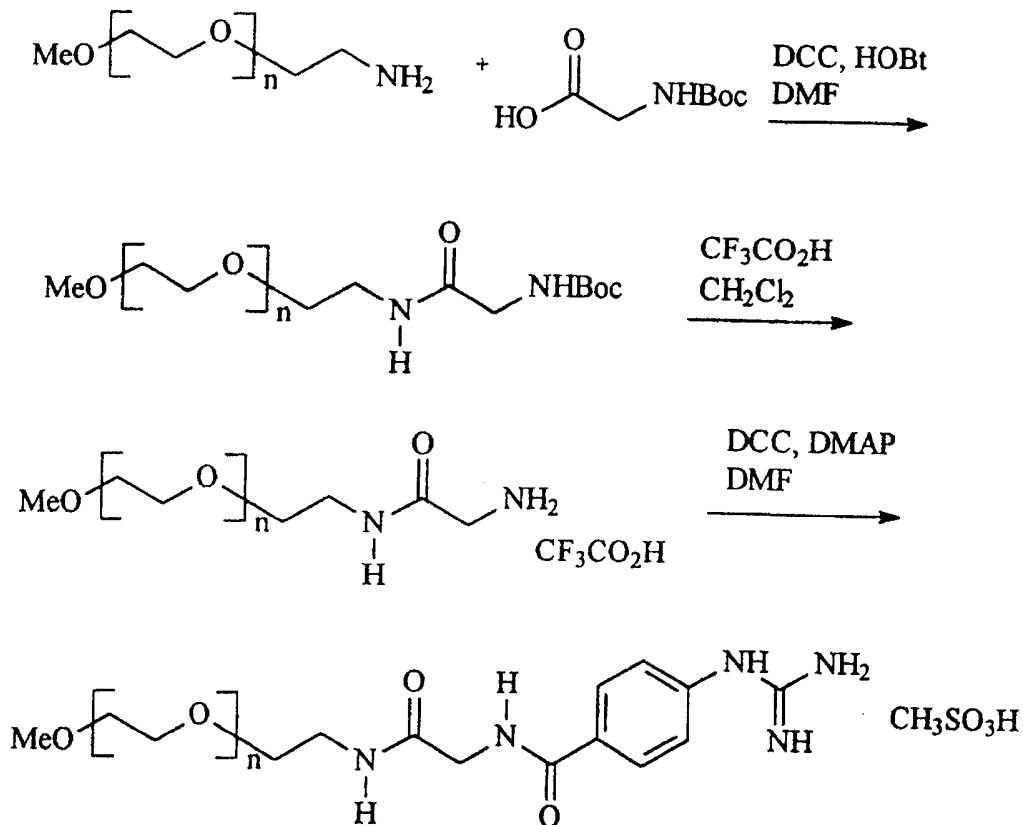
PŘÍKLAD 1. chlorid N-4-guanidinobenzoyl-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethyletheru:

2-aminoethyl poly(ethylenglykol) monomethylether ($M_n \sim 5000$, 0,50 g, 0,1 mmol), chlorid kyseliny 4-guanidinobenzoové (0,22 g, 1 mmol) a HOBt (0,14 g, 1 mmol) jsou rozpuštěny ve směsi NMP a dichlormethanu (1:1) (3ml). 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (DDC) (0,21 g, 1 mmol) je přidáno a reakce probíhá za stálého míchání přes noc při pokojové teplotě. Směs je poté filtrována a filtrát je nalit do ledového etheru. Sraženina je sebrána promyta diethyl etherem a

rekrytalizována z horkého ethanolu tak aby vznikl chlorid N-4-guanidinobenzoyl-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) mono-methyletheru ve formě bílého prášku.



PŘÍKLAD 2. methansulsonát N-[N-(4-guanidinobenzoyl)-glycyl]-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethyletheru



A. N-[N-(tert-butoxykarbonyl)-glycyl]-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethylether:
2-aminoethyl poly(ethylenglykol) monomethylether ($M_n \sim 5000$, 1,00 g, 0,2 mmol), N-(tert-butoxykarbonyl)-glycin (0,2 g, 5 eq.) a HOBt (0,14 g, 5 eq.) jsou rozpuštěny v 20 ml DMF při pokojové teplotě a v atmosféře argonu. Po 10 minutách je přidáno DCC (0,2 g 5 eq.) a reakce probíhá za stálého míchání přes noc při pokojové teplotě. Směs je poté filtrována a filtrát je nalit do ledového etheru tak aby vznikla bílá sraženina. Sraženina je sebrána rekrystalizována z horkého ethanolu tak aby vznikl N-[N-(tert-butoxykarbonyl)-glycyl]-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethylether.

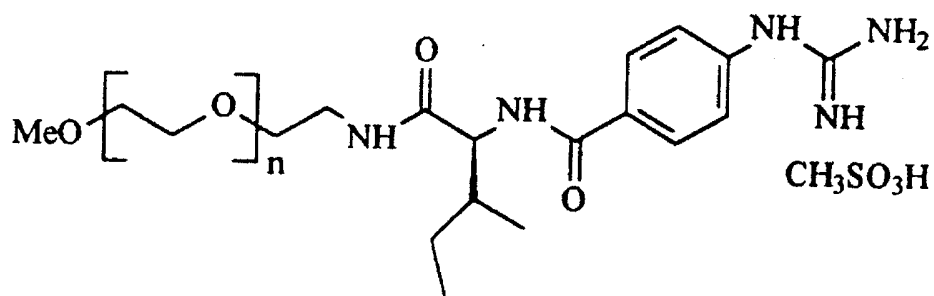
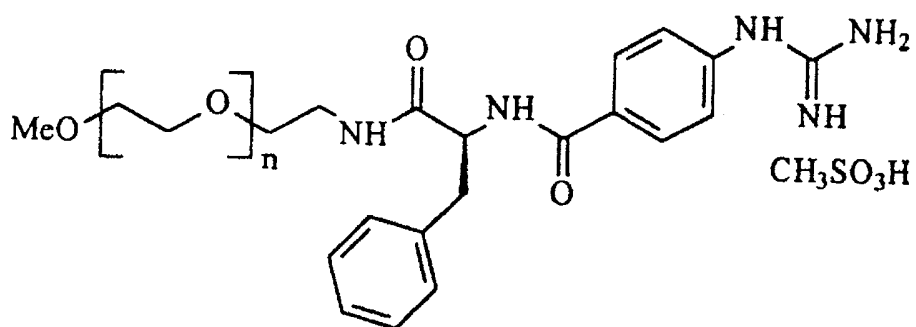
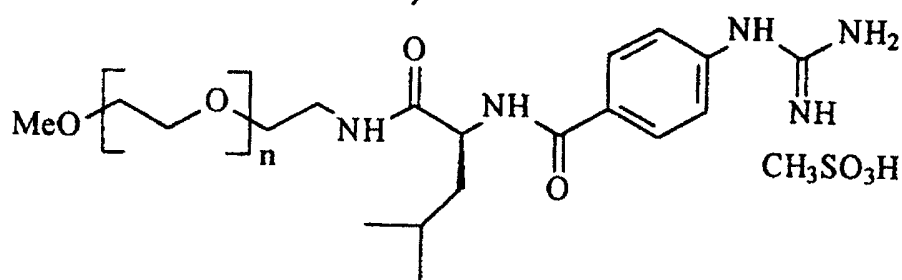
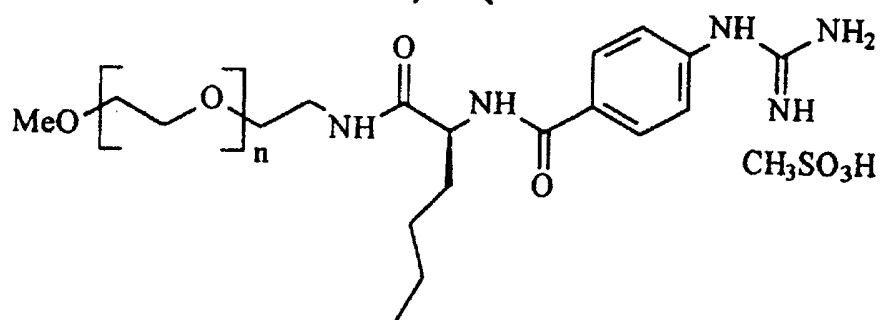
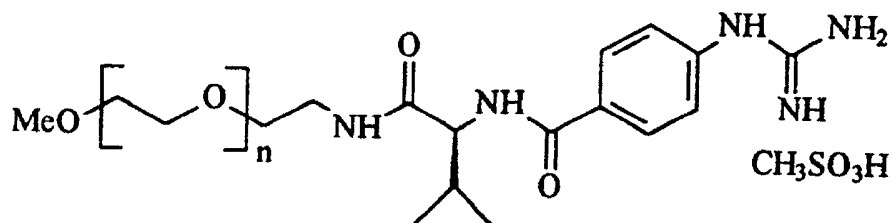
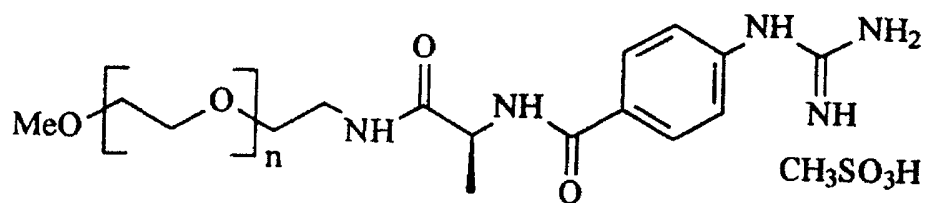
B. trifluorooctan N-glycyl-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethyletheru:

Produkt z kroku A (0,93 g, 0,2 mmol) je rozpuštěn v 12 ml 50 % směsi kyseliny trifluorooctové a dichlormethanu a míchán při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Reakční směs je naředěna ledovým etherem tak aby vznikl trifluorooctan N-glycyl-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethyletheru ve formě bílé sraženiny, která je sebrána filtrací.

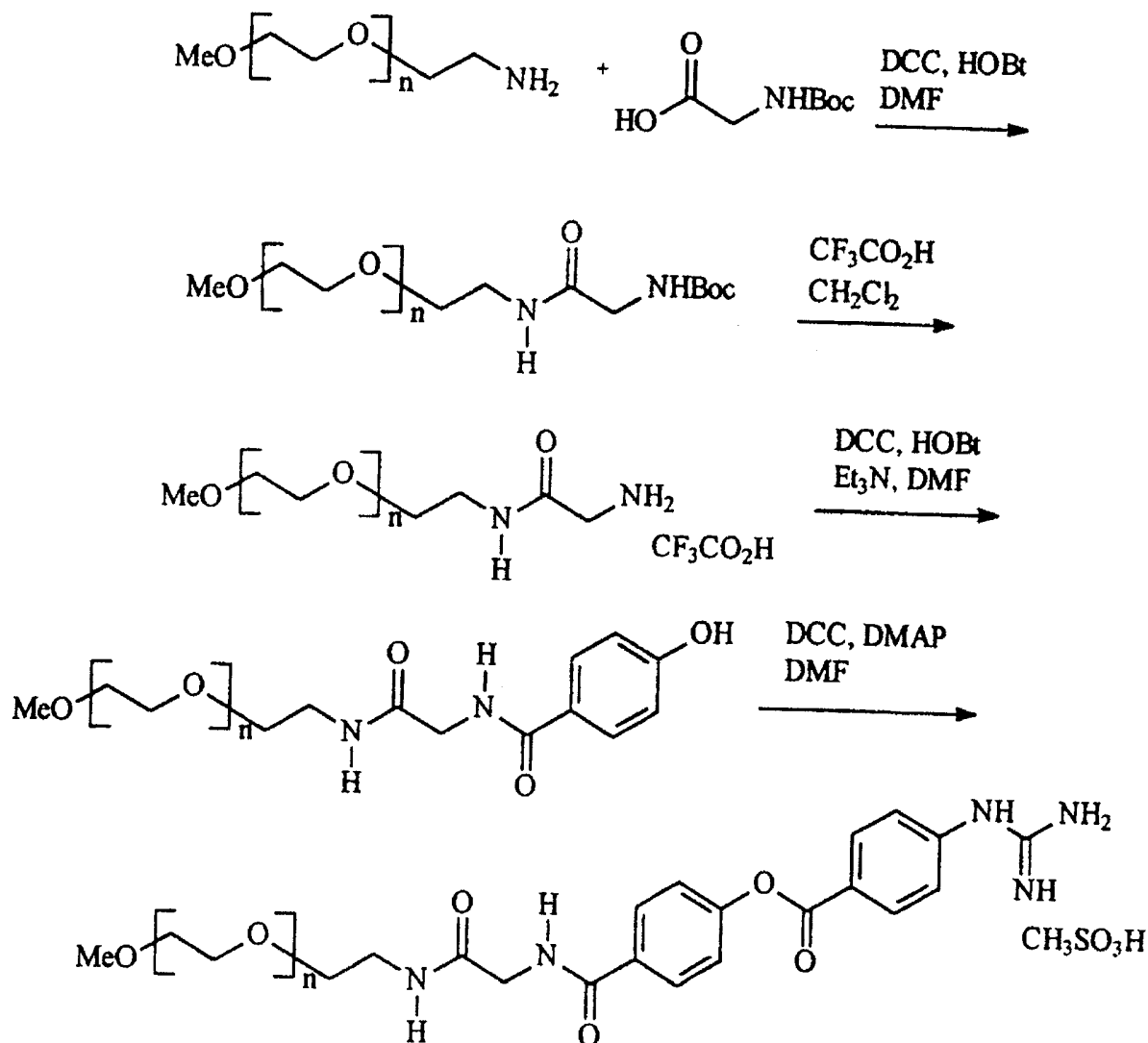
C. methansulsonát N-[N-(4-guanidinobenzoyl)-glycyl]-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethyletheru

Produkt z kroku B (0,9 g, 0,19 mmol), metnasulfonát kyseliny 4-guanidinobenzoové (0,5 g, 10 eq.) triethylamin (1 eq.) a DMAP (0,2 g, 10 eq.) jsou rozpuštěny v 25 ml DMF. DCC (0,4 g, 10 eq.) je přidáno a roztok je 18 hodin inkubován za stálého míchání a při pokojové teplotě, v atmosféře argonu. Směs je poté filtrována a filtrát je naředěn ledovým etherem tak aby vznikla sraženina. Sraženina je sebrána a rekrystalizována z horkého ethanolu tak aby vznikl methansulsonát N-[N-(4-guanidinobenzoyl)-glycyl]-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethylether ve formě bílého prášku.

Následující látky mohou být připraveny pomocí postupu popsaneho v příkladu 2, za použití příslušných výchozích materiálů:



PŘÍKLAD 3. methansulfonát N-[N-(4-guanidinobenzoyloxy)-benzoylglycyl]-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethyletheru:



A. N-[N-(tert-butoxykarbonyl)-glycyl]-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethylether:

2-aminoethyl poly(ethylenglykol) monomethylether ($M_n \sim 5000$, 1,00 g, 0,2 mmol), N-(tert-butoxykarbonyl)-glycin (0,2 g, 5 eq.) a HOBT (0,14 g, 5 eq.) jsou rozpuštěny v 20 ml DMF při pokojové teplotě a v atmosféře argonu. Po 10 minutách je přidáno DCC (0,2 g 5 eq.) a reakce probíhá za stálého míchání 18 hodin při pokojové teplotě. Směs je poté filtrována a filtrát je nalit do ledového etheru tak aby vznikla bílá sraženina. Sraženina je sebrána rekrystalizována z horkého ethanolu tak aby vznikl N-[N-(tert-butoxykarbonyl)-glycyl]-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethylether.

B. trifluorooctan N-glycyl-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethyletheru:

Produkt z kroku A (0,93 g, 0,2 mmol) je rozpuštěn v 12 ml 50 % směsi kyseliny trifluorooctové a dichlormethanu a míchán při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Reakční směs je naředěna ledovým etherem tak aby vznikl trifluorooctan N-glycyl-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethyletheru ve formě bílé sraženiny, která je sebrána filtrací.

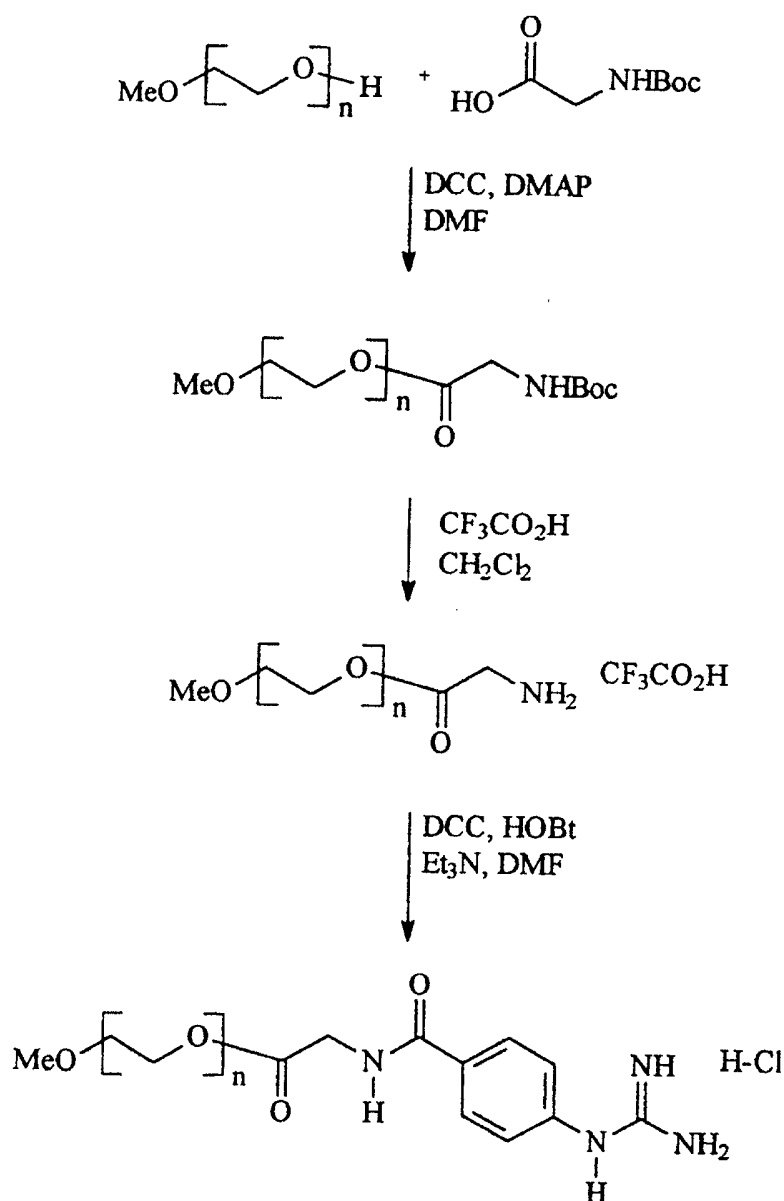
C. N-[N-(4-hydroxybenzoyl)-glyciny]-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethylether

Produkt z kroku B (0,2 g, 0,04 mmol) je rozpuštěn v 10 ml DMF a míchán při pokojové teplotě v atmosféře argonu. Je přidán jeden ekvivalent triethylaminu. Poté je přidán HOBt (10 eq.) a kyselina 4-hydroxybenzoová (10 eq.). Po 10 minutách je přidáno DCC (0,83 g, 10 eq.) a roztok je přes noc inkubován za stálého míchání. Směs je poté filtrována a filtrát je naředěn ledovým etherem tak aby vznikla sraženina. Sraženina je sebrána a rekrystalizována z horkého ethanolu tak aby vznikl methansulfonát N-[N-(4-hydroxybenzoyl)-glyciny]-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethylether ve formě bílého prášku.

D. methansulfonát N-[N-(4-guanidinobenzoyloxy)-benzoylglycyl]-2-aminoethyl-poly(ethylen-glykol) monomethyletheru:

Produkt z kroku C (0,15 g, 0,03 mmol), methansulfonát kyseliny 4-guanidinobenzoové (0,083 g, 0,03 mmol) a DMAP (0,05 g, 0,4 mmol) jsou rozpuštěny v 10 ml DMF. DCC (0,062 g, 0,3 mmol) je přidáno a roztok je 18 hodin inkubován za stálého míchání a při pokojové teplotě, v atmosféře argonu. Směs je poté filtrována a filtrát je naředěn ledovým etherem tak aby vznikla sraženina. Sraženina je sebrána a rekrystalizována z horkého ethanolu tak aby vznikl methansulfonát N-[N-(4-guanidinobenzoyloxy)-benzoylglycyl]-2-aminoethyl-poly(ethylen-glykol) monomethyletheru ve formě bílého prášku.

PŘÍKLAD 4. chlorid N-(4-guanidinobenzoyloxy)-glycyl-poly(ethylenglykol) monomethylether:



A. N-(tert-butoxykarbonyl)-glycyl-poly(ethylenglykol) monomethylether:

Poly(ethylenglykol) monomethylether ($M_n \sim 5000$, 5,00 g, 1,0 mmol), N-(tert-butoxykarbonyl)-glycin (1,75 g, 10 mmol) a DMAP (0,12 g, 1 mmol) jsou rozpuštěny v 40 ml DMF. K tomuto roztoku je přidáno DCC (2,06 g, 10 mmol) a reakce probíhá za stálého míchání 18 hodin při pokojové teplotě. Směs je poté filtrována a filtrát je nalit do ledového etheru tak aby vznikla bílá sraženina. Sraženina je sebrána, 3 krát promyta etherem a rekrystalizována z horkého ethanolu tak aby vznikl N-[N-(tert-butoxykarbonyl)-glycyl]-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethylether.

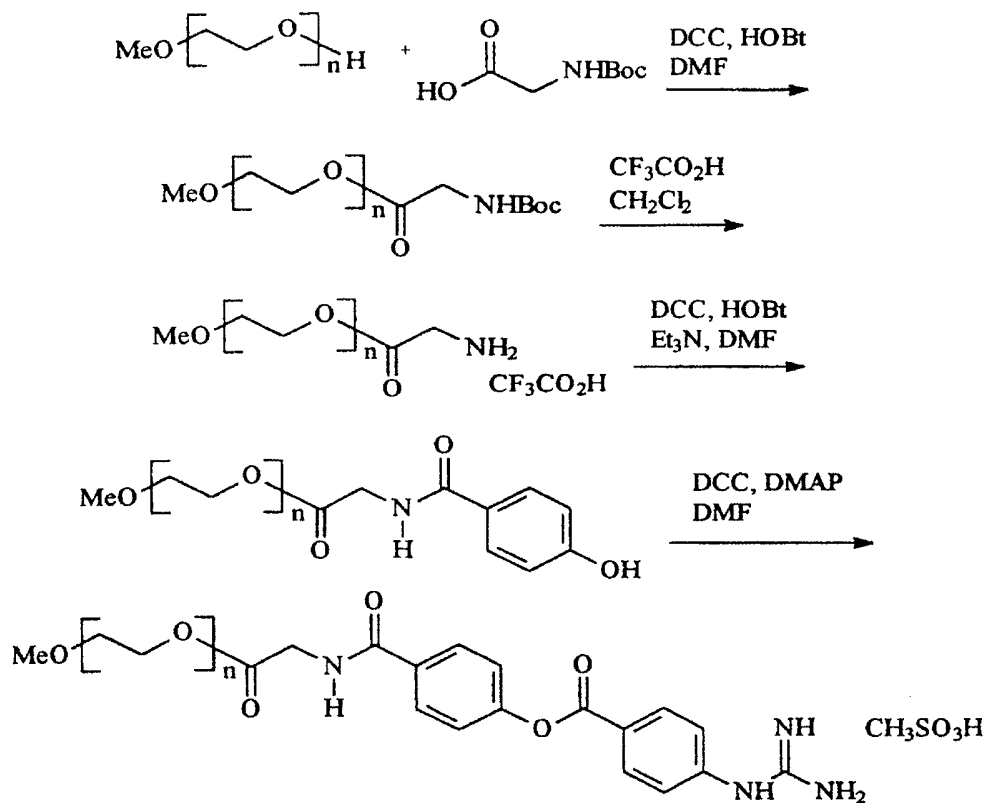
B. trifluorooctan glycyl-poly(ethylenglykol) monomethyletheru:

Produkt z kroku A (1,03 g, 0,21 mmol) je rozpuštěn v 20 ml 50 % směsi kyseliny trifluorooctové a dichlormethanu a míchán při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Reakční směs je naředěna ledovým etherem tak aby vznikl trifluorooctan glycyl-poly(ethylenglykol) monomethyletheru ve formě bílé sraženiny, která je sebrána filtrací.

C. chlorid N-(4-guanidinobenzoyloxy)-glycyl-poly(ethylenglykol) monomethylether:

K produktu z kroku B (0,2 g, 0,04 mmol) je přidán chlorid kyseliny 4-guanidinobenzoové (0,086 g, 0,4 mmol), HOBt (0,054 g, 0,4 mmol) a 10 ml DMF. Je přidán triethylamin (6 μ l) a DCC (0,083 g, 0,4 mmol) najednou a roztok je přes noc inkubován za stálého míchání a při pokojové teplotě. Směs je poté filtrována a filtrát je naředěn ledovým etherem tak aby vznikla sraženina, která je promyta etherem. Sraženina je sebrána a rekrystalizována z horkého ethanolu tak aby vznikl chlorid N-(4-guanidinobenzoyloxy)-glycyl-poly(ethylenglykol) monomethylether ve formě bílého prášku.

PŘÍKLAD 5. methansulfonát N-[4-(4-guanidinobenzoyloxy)-benzoyl]-glycyl-poly(ethylenglykol) monomethyletheru:



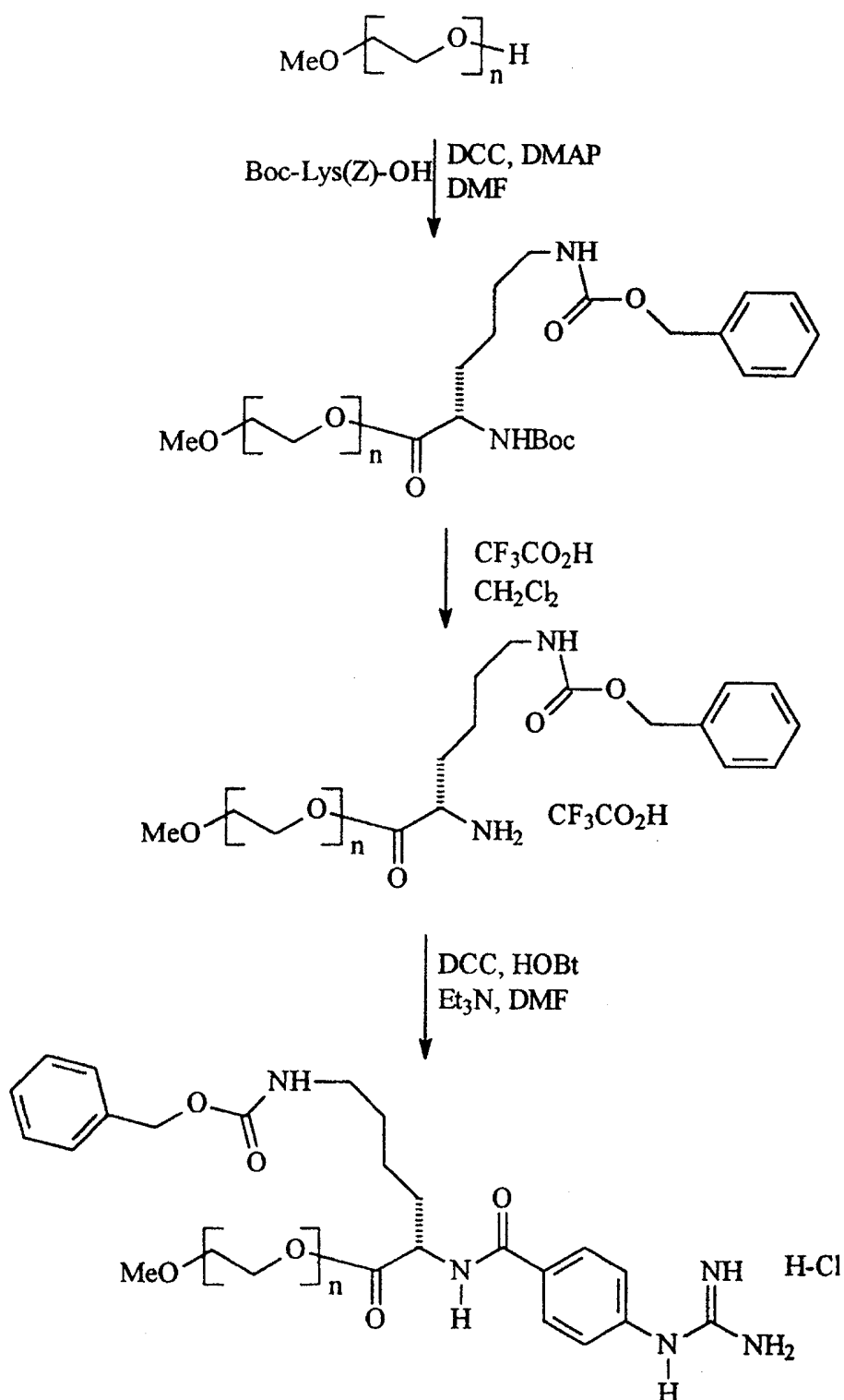
A. N-(4-hydroxybenzyloxy)-glycyl-poly(ethylenglykol) monomethylether:

trifluorooctan glycyl-poly(ethylenglykol) monomethyletheru (připravený podle návodu uvedeného v příkladu 4 A až B) (0,2 g, 0,038 mmol), je rozpuštěno v 10 ml DMF při pokojové teplotě a v atmosféře argonu. K reakční směsi je postupně přidán triethylamin (1 eq.), HOBt (0,06 g, 0,44 mmol) a kyselina 4-hydroxybenzoová (0,06 g, 0,43 mmol). Nakonec je přidáno DCC (0,09 g, 10 eq.) a reakce probíhá za stálého míchání 16 hodin. Produktem je N-(4-hydroxybenzyloxy)-glycyl-poly(ethylenglykol) monomethylether ve formě bílého prášku.

B. methansulfonát N-[4-(4-guanidinobenzoyloxy)-benzoyl]-glycyl-poly(ethylen-glykol) monomethyletheru:

Produktu z kroku A (0,132 g, 0,03 mmol), methansulfonát kyseliny 4-guanidinbenzoové (0,09 g, 0,33 mmol), DMAP (0,05 g, 0,4 mmol) jsou rozpuštěny v 10 ml DMF. Je přidán DCC (0,07 g, 0,032 mmol) a roztok je 18 hodin inkubován za stálého míchání a při pokojové teplotě. Směs je poté filtrována a filtrát je naředěn ledovým etherem tak aby vznikla sraženina. Sraženina je sebrána a rekrystalizována z horkého ethanolu tak aby vznikl methansulfonát N-[4-(4-guanidinobenzoyloxy)-benzoyl]-glycyl-poly(ethylen-glykol) monomethyletheru ve formě bílého prášku.

PŘÍKLAD 6. chlorid (N^{α} -4-guanidinobenzoyl- N^{ϵ} -benzyloxykarbonyl-L-lysyl)-poly(ethylen-glykol) monomethyletheru:



A. (N^{α} -(tert-butoxykarbonyl)- N^{ϵ} -benzyloxykarbonyl-L-lysyl)-poly(ethylen-glykol) monomethylether:

Poly(ethylen-glykol) monomethylether ($M_n \sim 5000$, 2,00 g, 0,4 mmol) je přeneseno do reakční nádoby. Poté je přidán N^{α} -Boc- N^{ϵ} -benzyloxykarbonyl-L-ysin (1,522 g, 4,0 mmol) a DMAP (0,12 g, 1 mmol) rozpuštěny v 15 ml DMF. K tomuto roztoku je přidáno DCC (2,06 g, 10 mmol) a reakce probíhá za stálého míchání 18 hodin při pokojové teplotě. Směs je poté filtrována a filtrát je promyt dichlormethanem. Kombinované filtráty jsou zakoncentrovány ve vakuu na asi 10 ml a poté nality do 150 ml etheru za silného stálého míchání. Vzniklá sraženina je sebrána na skleněné fritě, promyta etherem a vysušena za stálého odsávání. Surový produkt je rekrystalizována z horkého ethanolu, opět sebrán na skleněné fritě, promyta etherem a vysušena za stálého odsávání tak aby vznikl (N^{α} -(tert-butoxykarbonyl)- N^{ϵ} -benzyloxykarbonyl-L-lysyl)-poly(ethylen-glykol) monomethylether ve formě bílého prášku.

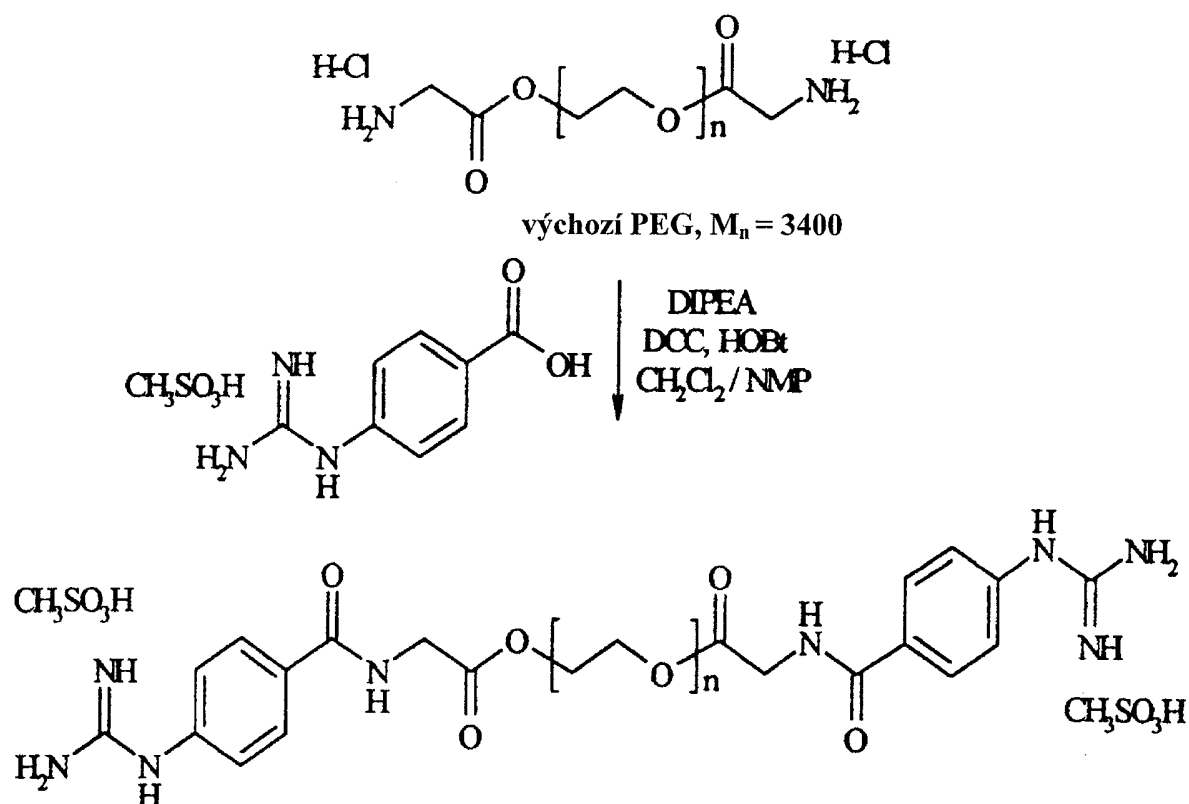
B. trifluorooctan N^{ϵ} -benzyloxykarbonyl-L-lysyl)-poly(ethylen-glykol) monomethyletheru:

Produkt z kroku A (1,03 g, 0,21 mmol) je rozpuštěn v 10 ml 50 % směsi kyseliny trifluorooctové a dichlormethanu a míchán při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Reakční směs je naředěna 150 ml ledového etheru. Vzniklá sraženina je sebrána na skleněné fritě, promyta etherem a vysušena za stálého odsávání tak aby vznikl trifluorooctan N^{ϵ} -benzyloxykarbonyl-L-lysyl)-poly(ethylen-glykol) monomethyletheru ve formě bílé sraženiny.

C. chlorid (N^{α} -4-guanidinobenzoyl- N^{ϵ} -benzyloxykarbonyl-L-lysyl)-poly(ethylen-glykol) monomethyletheru:

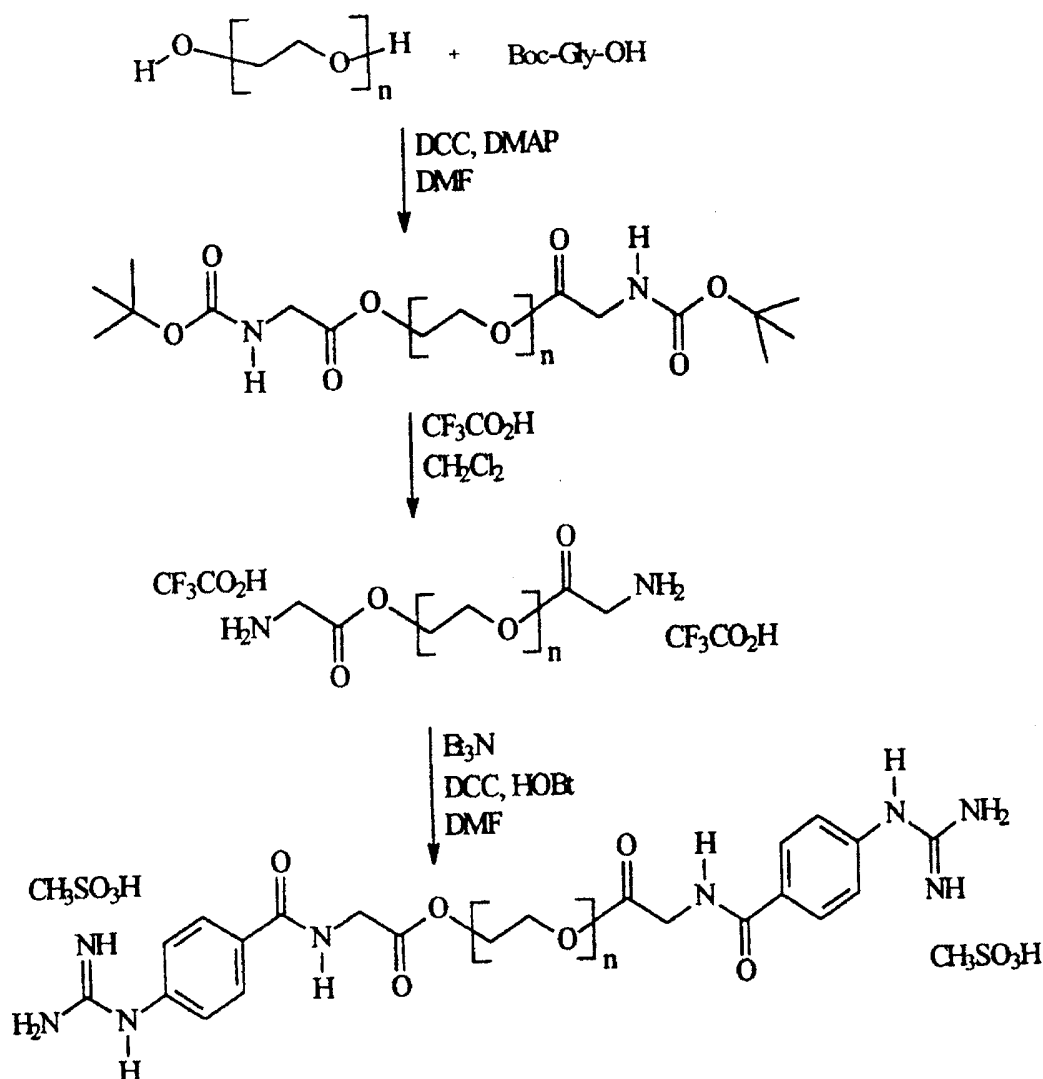
Produkt z kroku B (0,1 g, 0,02 mmol) je přenesen do reakční nádoby vybavené magnetickým míchadlem. Je přidán chlorid kyseliny 4-guanidinobenzoové (0,04 g, 0,2 mmol), HOBt (0,03 g, 0,2 mmol) a směs je rozpuštěna ve 2 ml dichlormethanu a 1 ml NMP. Je přidán triethylamin (5,6 μ l) a DCC (0,04 g, 0,2 mmol) najednou a roztok je 16 hodin inkubován za stálého míchání a při pokojové teplotě v atmosféře argonu. Směs je poté filtrována a filtrát je promyt dichlormethanem. Filtráty jsou smíchány a nality do etheru. Vzniklá sraženina je sebrána na skleněné fritě, promyta diethyl etherem tak aby vznikl chlorid (N^{α} -4-guanidinobenzoyl- N^{ϵ} -benzyloxykarbonyl-L-lysyl)-poly(ethylen-glykol) mono-methylether ve formě bílého prášku.

PŘÍKLAD 7. methansulfonát bis-[N-(4-guanidinobenzoyl)-glycyl]-poly(ethylen-glykol):



Chlorid bis-glycyl-poly(ethylen-glykolu) ($M_n \sim 3400$, 0,4 g, 0,12 mmol), HOBT (0,318 g, 2,35 mmol) a methansulfonát kyseliny 4-guanidinbenzoové (0,65 g, 2,35 mmol) je přeneseno do reakční nádoby a rozpuštěno v 8 ml dichlormethanu. K tomuto roztoku je přidáno diizopropylethylenamin (45 μl) a 4 ml NMP. Poté je přidáno DCC (0,49 g, 2,35 mmol) v 2 ml dichlormethanu a reakce probíhá za stálého míchání 40 hodin při pokojové teplotě v atmosféře argonu. Směs je poté filtrována a filtrát je promyt diethyletherem tak aby vznikla sraženina, která je sebrána na skleněné fritě. Surový produkt je rozpuštěn v horkém ethanolu filtrován a přenesen do lednice (4 °C). Vzniklá sraženina je sebrána na skleněné fritě, promyta ledovým ethanolom a diethyletherem a vysušena za stálého odsávání tak aby vznikl methansulfonát bis-[N-(4-guanidinobenzoyl)-glycyl]-poly(ethylen-glykol) ve formě bílého prášku.

PŘÍKLAD 8. methansulfonát bis-[N-(4-guanidinobenzoyl)-glycyl]-poly(ethylen-glykol):



A. bis-(N-(tert-butoxykarbonyl)-glycyl)-poly(ethylen-glykol):

Poly(ethylenglykol) ($M_n \sim 8000$, 10 g, 1,25 mmol), N-(tert-butoxykarbonyl)-glycin (2,19 g, 12,55 mmol) a DMAP (0,092 g, 0,75 mmol) jsou přeneseny do reakční nádoby a rozpuštěny v 100 ml DMF za stálého míchání. Poté je přidáno DCC (2,58 g 12,5 mmol) a reakce probíhá za stálého míchání přes noc při pokojové teplotě v atmosféře argonu. Směs je poté filtrována a filtrát je nalit do 900 ml ledového etheru tak aby vznikla sraženina. Sraženina je sebrána na skleněné fritě, promyta 200 ml diethyl etheru a vysušena za stálého odsávání tak aby vznikl bis-(N-(tert-butoxykarbonyl)-glycyl)-poly(ethylen-glykol) jako pevná látka.

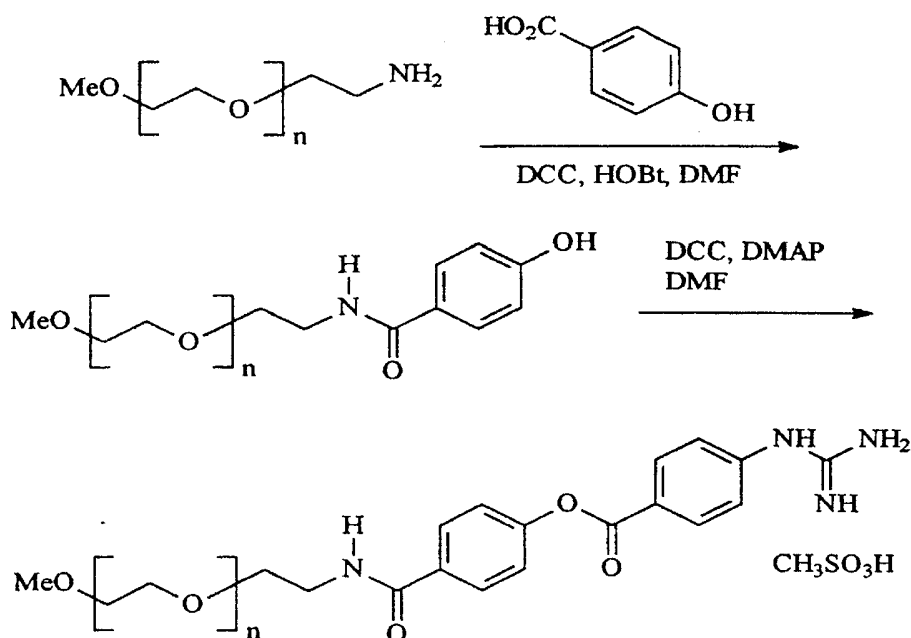
B. trifluorooctan bis-glycyl-poly(ethylenglykolu):

Produkt z kroku A je přenesen do reakční nádoby a rozpuštěn v 50 ml 50 % směsi kyseliny trifluorooctové a dichlormethanu a míchán při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakční směs je naředěna 800 ml diethyletheru a sraženina je sebrána na skleněné fritě, promyta 200 ml diethyl etheru a vysušena za stálého odsávání tak aby vznikl trifluorooctan bis-glycyl-poly(ethylen-glykolu).

C. methansulsonát bis-[N-(4-guanidinobenzoyl)-glycyl]-poly(ethylen-glykolu):

Produkt z kroku B (9,6 g, 1,2 mmol), metnasulfonát kyseliny 4-guanidinbenzoové (3,30 g, 12 mmol) a HOBt (1,620 g, 12 mmol) jsou přeneseny do reakční nádoby a rozpuštěny v 100 ml DMF za stálého míchání. Je přidán triethylamin (350 μ l) a DCC (2,48 g, 12 mmol) a roztok je 16 hodin inkubován v atmosféře argonu. Směs je poté filtrována a filtrát je naředěn 800 ml etheru. Vznikla sraženina je sebrána na skleněné fritě a přenesena do lednice (4 °C) na 72 hodin. Vzniklé krystaly jsou sebrány na skleněné fritě, promyta ledovým ethanolem (200 ml) a etherem (3 krát 200 ml) a vysušena za stálého odsávání tak aby vznikl methansulsonát bis-[N-(4-guanidinobenzoyl)-glycyl]-poly(ethylen-glykolu) ve formě bílého prášku.

PŘÍKLAD 9. N-[4-(4-guanidinobenzoyloxy)-benzoyl]-2-aminoethyl-poly(ethylen-glykol) monomethylether:



A. N-(4-hydroxybenzyloxy)-2-aminoethyl-poly(ethylen-glykol) monomethylether:

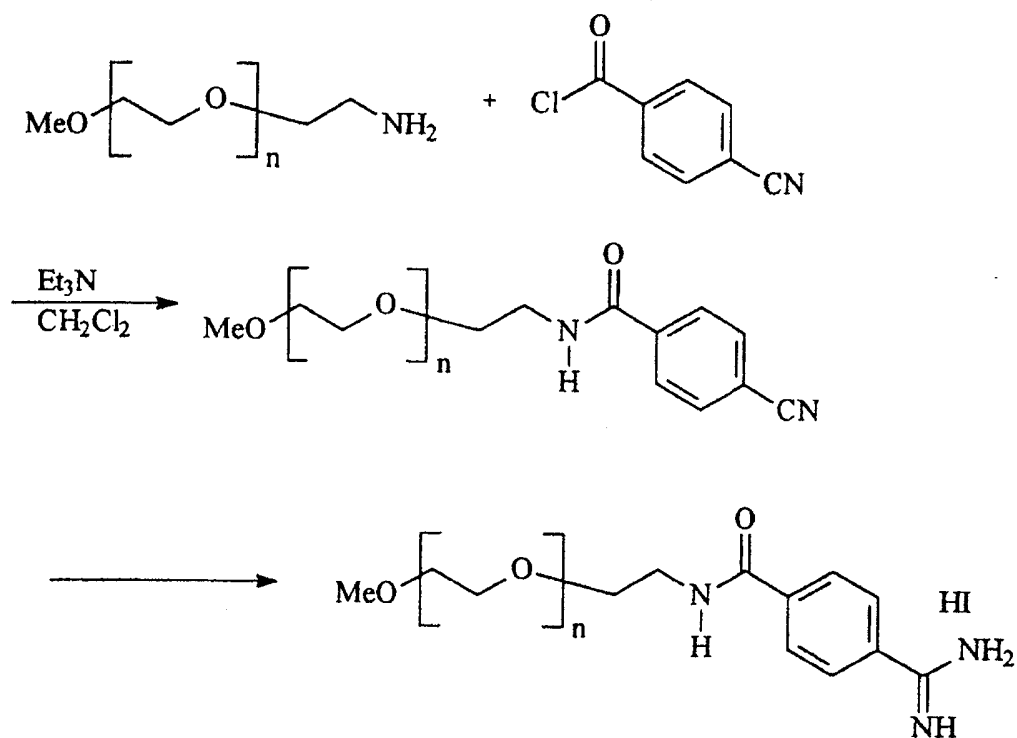
2-aminoethyl-poly(ethylen-glykol) monomethylether ($M_n \sim 5000$, 1 g, 0,2 mmol), kyselina 4-hydroxybenzoová (0,14 g, 1,00 mmol) a HOBt (0,14 g, 1,00 mmol) je rozpuštěn v 12 ml DMF.

K reakční směsi je přidáno DCC (0,206 g, 1 mmol) a reakce probíhá za stálého míchání 18 hodin v atmosféře argonu. Směs je poté filtrována a filtrát je naředěn 200 ml diethyletheru. Vznikla sraženina je sebrána na skleněné fritě, promyta etherem a vysušena za stálého odsávání tak aby vznikl N-(4-hydroxybenzyloxy)-2-aminoethyl-poly(ethylen glykol) monomethylether ve formě bílého prášku.

B. methansulfonát N-[4-(4-guanidinobenzoyloxy)-benzoyl]-2-aminoethyl-poly(ethylen-glykol) monomethyletheru:

Produktu z kroku A (0,89 g, 0,18 mmol), methansulfonát kyseliny 4-guanidinobenzoové (0,25 g, 0,89 mmol), DMAP (0,02 g, 0,15 mmol) jsou rozpuštěny v 10 ml DMF. Je přidán DCC (0,18 g, 0,89 mmol) a roztok je 20 hodin inkubován za stálého míchání a při pokojové teplotě v atmosféře argonu. Směs je poté filtrována a filtrát je naředěn 200 ml etheru. Vzniklá sraženina je sebrána na skleněné fritě, promyta etherem. Sraženina je rozpuštěna v horkém ethanolu (75 ml), filtrována a přenesena do lednice (4 °C) na 72 hodin. Vzniklé krystaly jsou sebrány na skleněné fritě, promyta ledovým ethanolom a diethyl etherem a vysušeny za stálého odsávání tak aby vznikl methansulfonát N-[4-(4-guanidinobenzoyloxy)-benzoyl]-2-aminoethyl-poly(ethylen-glykol) monomethyletheru ve formě bílého prášku.

PŘÍKLAD 10. jodid N-(4-benzamidino)-2-aminoethyl-poly(ethylen glykol) monomethyletheru:



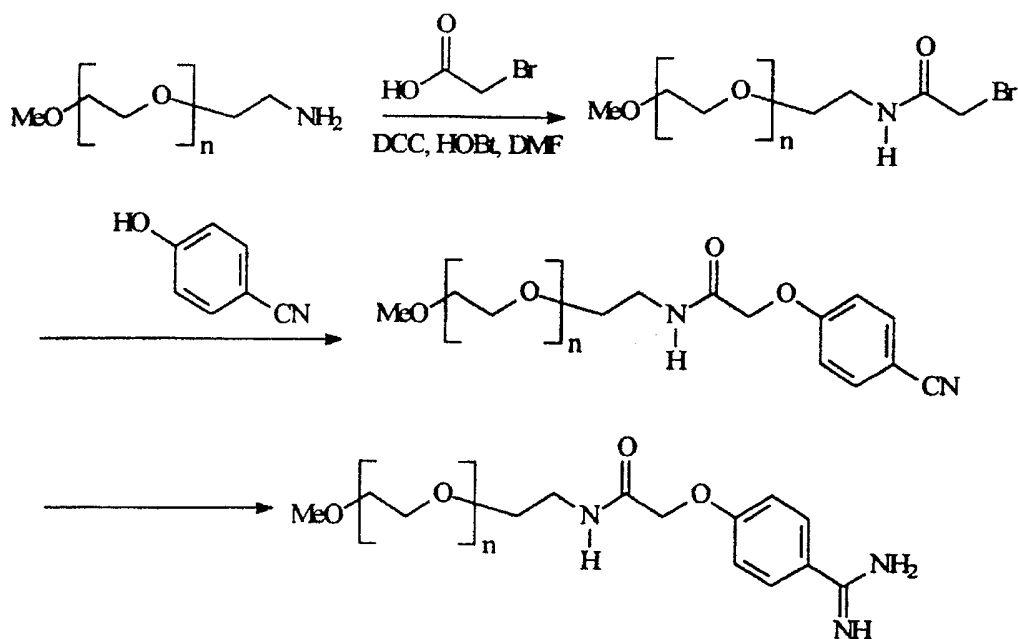
A. N-(4-cyanobenzoyl)-2-aminoethyl poly(ethylenglykol) monomethylether:

2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethylether ($M_n \sim 5000$, 0,10 g, 0,02 mmol), a triethylamin (1,1 eq.) jsou rozpuštěny 10 ml dichlormethanu. Za stálého míchání a v atmosféře argonu je přidán 4-cyanobenzyl chlorid (1,1 eq.) Reakce probíhá za stálého míchání 1 hodinu a poté je směs naředěna ledovým etherem tak aby vznikl N-(4-cyanobenzoyl)-2-aminoethyl poly(ethylenglykol) monomethylether, který je ve formě bílého prášku sebrán filtrací.

B. jodid N-(4-benzamidino)-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethyletheru:

Produkt z kroku A (0,06 g, 0,012 mmol) je rozpuštěn v 3 ml pyridinu. Poté je přidán triethylamin. Roztok je nasycen sirovodíkem a za stálého míchání je inkubován 18 hodin při pokojové teplotě. Zelenohnědý roztok je pročištěn argonem a naředěn 5 ml dichlormethanu. Poté je roztok naředěn etherem dokud nevznikne sraženina. Sraženina je sebrána a přenesena do jiné reakční nádoby v 4 ml p-dioxanu. K nažloutlému roztoku je přidáno 0,2 ml methyl jodidu a roztok je inkubován za stálého míchání přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs je zakonzentrována ve vakuu a poté znovu rozpuštěna v 3 ml methanolu. Ke směsi je přidán octan amonný (0,02g) a směs je zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Poté je methanol odstraněn a zbytek je promyt ledovým etherem. Výsledkem je jodid N-(4-benzamidino)-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethyletheru.

PŘÍKLAD 11. jodid N-[4-(aminoiminomethyl)fenyloxy]-acetyl-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethyletheru:



A. N-bromoacetyl-2-aminoethyl poly(ethylenglykol) monomethylether:

2-aminoethyl-poly(ethylenglykol) monomethylether ($M_n \sim 5000$, 0,4 g, 0,08 mmol), a HOBt (0,11g, 0,8 mmol) jsou rozpuštěny 3 ml dichlormethanu. Postupně je přidána kyselina bromoctová (0,11g, 0,8 mmol) a DCC (0,17 g, 0,8 mmol). Poté je přidáno NMP (0,5 ml) a reakce probíhá za stálého míchání 1 hodinu při pokojové teplotě. Směs je poté filtrována a filtrát je nalit do ledového diethyl etheru. Vznikl N-bromoacetyl-2-aminoethyl poly(ethylenglykol) monomethylether který je použitelný bez dalšího přečišťování.

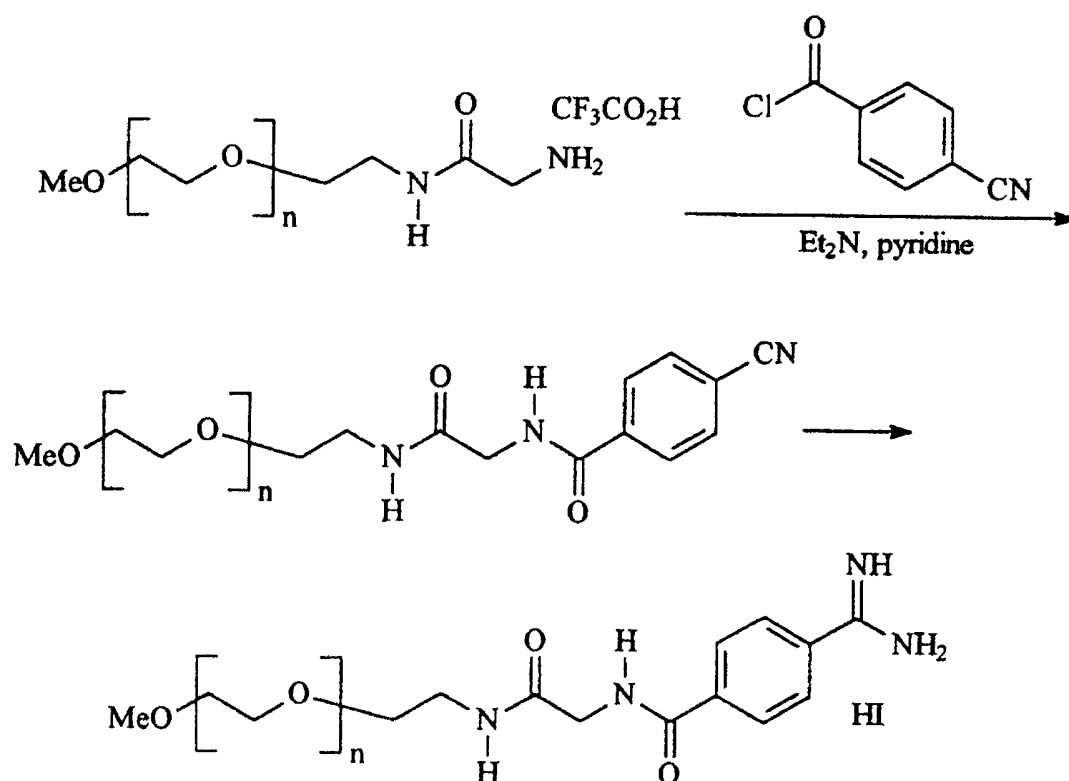
B. N-(4-kyanofenoxy)-acetyl-2-aminoethyl-poly(ethylen-glykol) monomethylether:

Produkt z kroku A je spolu s 4-cyanofenolem (0,03 g, 0,24 mmol) přenesen do reakční nádoby a rozpuštěn v bezvodém DMF (5ml). Poté je přidán bezvodý uhličitán cesný (0,1 g, 0,32 mmol) a reakce probíhá za stálého míchání 18 hodin při pokojové teplotě. Zakalený roztok je poté filtrován a filtrát je zakoncentrován ve vakuu. Ke vzniklému roztoku je přidán ether tak aby vznikla žlutá sraženina, která je sebrána a promyta etherem. Vzniklá sraženina je rozpuštěna v dichlormethanu (2 ml) a po filtraci je roztok přelit do etheru. Vznikne sraženina která je sebrána a promyta 10 % isopropanolem v etheru a poté etherem a vysušena za stálého odsávání. Surový produkt je rekrystalizována z horkého ethanolu tak aby vznikl N-(4-kyanofenoxy)-acetyl-2-aminoethyl-poly(ethylen-glykol) monomethylether ve formě bílého prášku.

C. jodid N-[4-(aminoiminomethyl)fenyloxy]-acetyl-2-aminoethyl-poly(ethylen-glykol) monomethyletheru:

Produkt z kroku B (0,06 g, 0,012 mmol) je rozpuštěn ve směsi triethylaminu (200 μ l) a pyridinu (2 ml). Roztok je nasycen sirovodíkem a za stálého míchání je inkubován 18 hodin při pokojové teplotě. Zelenohnědý roztok je pročištěn argonem a naředěn 1 ml dichlormethanu. Poté je roztok nalit do ledového diethyl etheru tak aby vznikla sraženina, která je promyta etherem a vysušena za stálého odsávání. Sraženina je sebrána a přenesena do jiné reakční nádoby v 2 ml p-dioxanu a 0,2 ml methyl jodidu. Směs je zahřívána v argonové atmosféře na 50 °C po dobu 1,5 hodiny. Páry jsou odsáty ve vakuu a zbytek je rozpuštěn v methanolu (2 ml). Je přidán octan amonný (0,02g, 0,2 mmol) a směs je zahřívána pod chladičem v argonové atmosféře po dobu 3 hodin, ochlazena na pokojovou teplotu a míchána přes noc. Páry jsou odsáty ve vakuu a zbytek je titrován 2 ml dichlormethanu, filtrován a filtrát je přenesen do ledového diethyl etheru. Vzniklý produkt je sebrán, rekrystalizována z horkého ethanolu tak aby vznikl jodid N-[4-(aminoiminomethyl)fenyloxy]-acetyl-2-aminoethyl-poly(ethylen-glykol) mono-methyletheru ve formě bílého prášku.

PŘÍKLAD 12. jodid N-[4-(aminoiminomethyl)benzoyl]-glycyl-2-aminoethyl-poly(ethylen-glykol) monomethyletheru:



A. [N-(4-kyanobenzoyl)-glycyl]-2-aminoethyl-poly(ethylen-glykol) monomethylether:

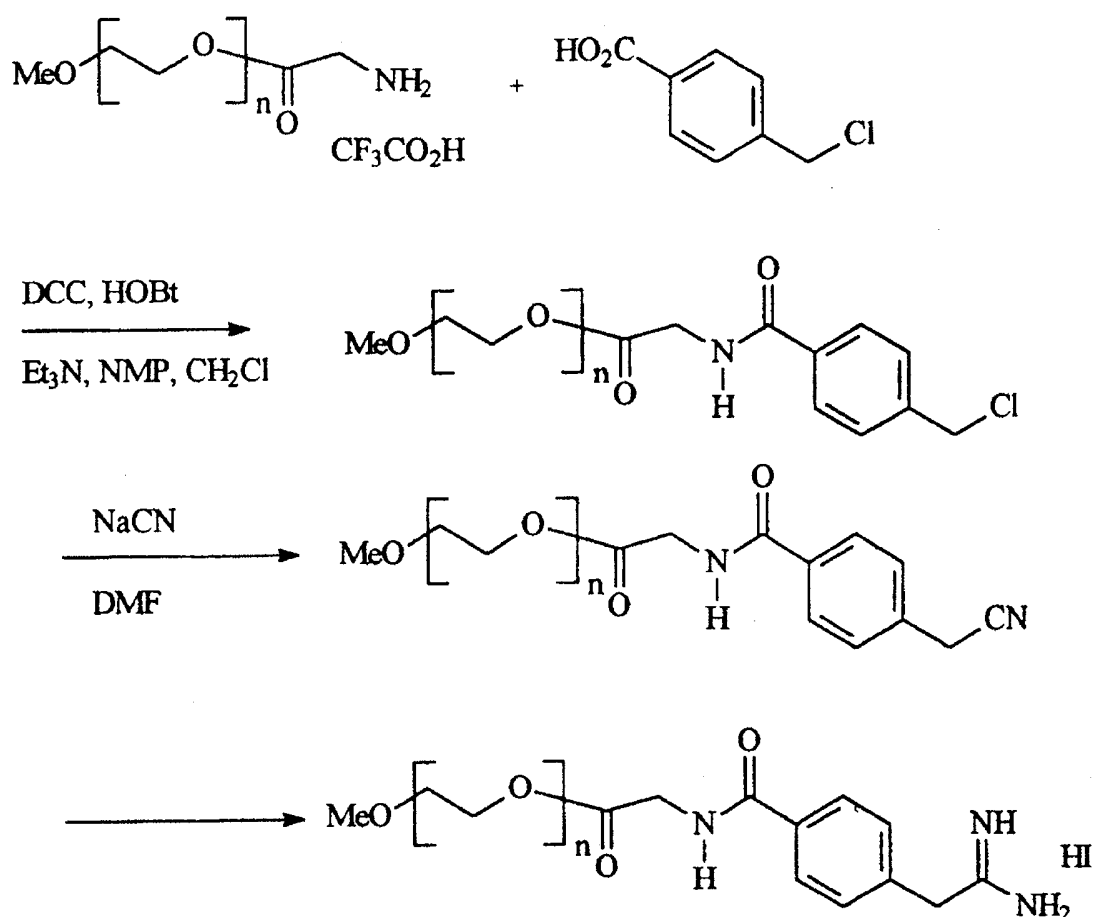
Trifluorooctan N-glycyl-2-aminoethyl-poly(ethylen-glykol) monomethyletheru ($M_n \sim 5000$, 0,2 g, 0,04 mmol), je spolu s 4-kyanobenzoylem (0,03 g, 0,24 mmol) přenesen do reakční nádoby a rozpuštěn v pyridinu (2ml) a triethylaminu (0,2ml). Roztok je poté míchán 3 hodiny v pokojové teplotě a páry jsou odsávány ve vakuu. Vzniklá sraženina je rozpuštěna v dichlormethanu (2 ml) a přelita do ledového diethyl etheru. Vznikne sraženina která je sebrána a promyta etherem a vysušena za stálého odsávání. Surový produkt je rekrystalizována z horkého ethanolu tak aby vznikl [N-(4-kyanobenzoyl)-glycyl]-2-aminoethyl-poly(ethylen-glykol) monomethylether.

B. jodid N-[4-(aminoiminomethyl)benzoyl]-glycyl-2-aminoethyl-poly(ethylen-glykol) monomethyletheru:

Produkt z kroku A (0,14 g, 0,03 mmol) je rozpuštěn ve směsi triethylaminu (200 μ l) a pyridinu (2 ml). Roztok je nasycen sirovodíkem a za stálého míchání je inkubován 18 hodin při pokojové teplotě. Zelenohnědý roztok je pročištěn argonem a naředěn 1 ml methylenchloridu. Poté je

roztok nalit do ledového etheru tak aby vznikla sraženina, která je promyta etherem a vysušena za stálého odsávání. Sraženina je sebrána a přenesena do jiné reakční nádoby v 2 ml p-dioxanu a 0,2 ml methyl jodidu. Směs je zahřívána v argonové atmosféře na 50 °C po dobu 1 hodiny. Páry jsou odsáty ve vakuu a zbytek je rozpuštěn v methanolu (2 ml). Je přidán octan amonný (0,013g, 0,17 mmol) a směs je zahřívána pod chladičem v argonové atmosféře po dobu 3 hodin, ochlazena na pokojovou teplotu a míchána přes noc. Páry jsou odsáty ve vakuu a zbytek je titrován 2 ml dichlormethanu, filtrován a filtrát je přenesen do ledového etheru. Vzniklý produkt je sebrán, rekrystalizována z horkého ethanolu tak aby vznikl jodid N-[4-(2-amino-2-iminomethyl)benzoyl]-glycyl-poly(ethylen-glykol) mono-methyletheru ve formě bílého prášku.

PŘÍKLAD 13. jodid N-[4-(2-amino-2-iminomethyl)benzoyl]-glycyl-poly(ethylen-glykol) mono-methyletheru:



A. N-(4-chloromethylbenzoyl)-glycyl-poly(ethylen-glykol) monomethylether:

Trifluorooctan-glycyl-poly(ethylen-glykol) monomethyletheru (0,2 g, 0,04 mmol), HOBt (0,27 g, 0,2 mmol) je spolu s kyselinou 4-chloromethylbenzoovou (0,034 g, 0,2 mmol) přenesen do reakční nádoby a rozpuštěn dichlormethanu (2 ml) a NMP (1 ml). Poté je přidán DCC (0,04 g, 0,2 mmol) a triethylamin (5,5 μ l) a roztok je míchán 18 hodin v pokojové teplotě. Roztok je filtrován a filtrát je přelit do etheru. Vznikne sraženina která je sebrána a promyta roztokem iso-propanol/ether (1:1), pak promyta etherem a vysušena za stálého odsávání tak aby vznikl N-(4-chloromethylbenzoyl)-glycyl-poly(ethylen-glykol) monomethylether ve formě bílého prášku.

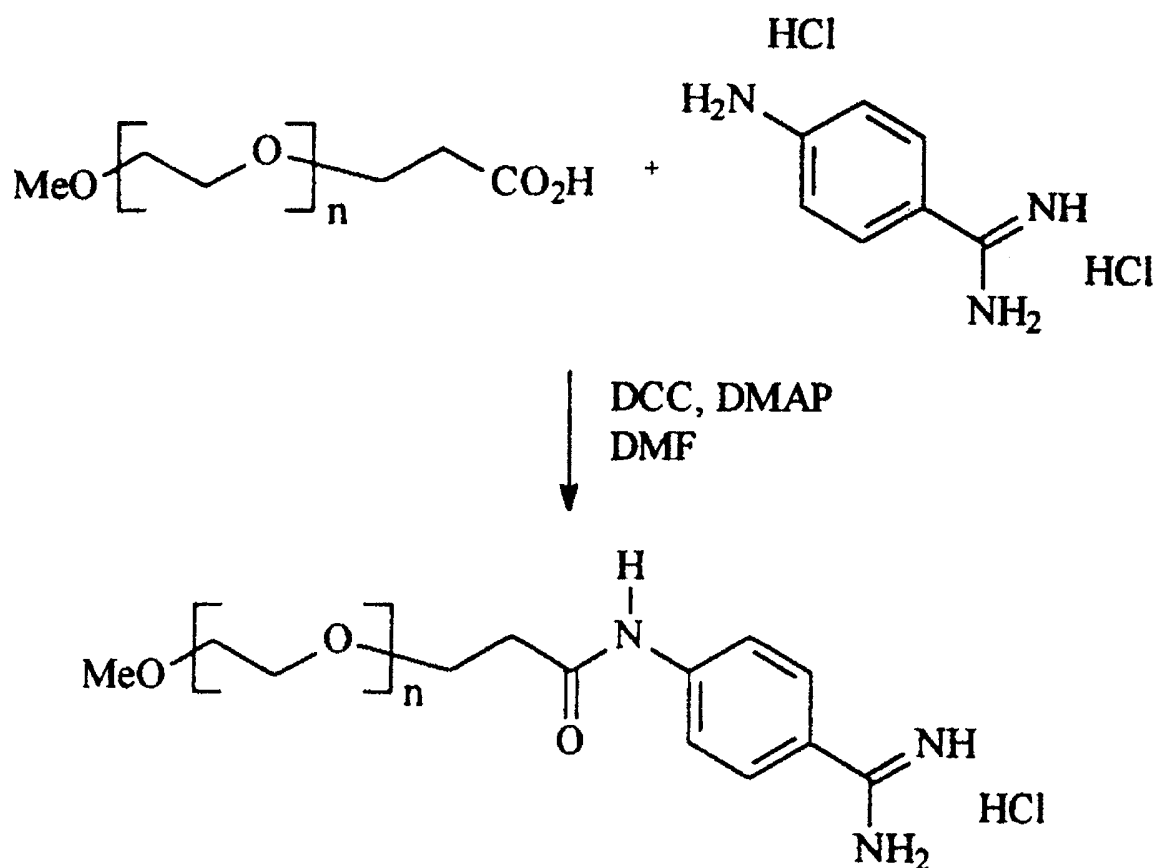
B. N-(4-kyanomethylbenzoyl)-glycyl-poly(ethylen-glykol) monomethylether:

Produkt z kroku A (0,16 g, 0,032 mmol) je přenesen do reakční nádoby a rozpuštěn v DMF (5ml). Poté je přidán kyanid sodný (0,016 g, 0,32 mmol) a reakce probíhá 2 hodiny při 50 °C. Poté je teplota zvýšena na 100 °C po dobu 30 minut. Reakční směs je ponechána chladnout na pokojovou teplotu po dobu 18 hodin za stálého míchání. Roztok je promyt dichlormethanem (2 ml) a filtrován. Filtrát je sebrán a přenesen do etheru, promyt roztokem iso-propanol/ether (1:1) a poté etherem a vysušena za stálého odsávání tak aby vznikl N-(4-kyanomethylbenzoyl)-glycyl-poly(ethylen-glykol) monomethylether ve formě bílého prášku.

C. jodid N-[4-(2-amino-2-iminomethyl)-benzoyl]-glycyl-poly(ethylen-glykol) monomethyl-etheru:

Produkt z kroku B (0,15 g, 0,03 mmol) je rozpuštěn ve směsi triethylaminu (200 μ l) a pyridinu (2 ml). Roztok je nasycen sirovodíkem a za stálého míchání je inkubován 18 hodin při pokojové teplotě. Roztok je pročištěn argonem a naředěn 1 ml dichlormethanu. Poté je roztok nalit do ledového etheru tak aby vznikla sraženina, která je promyta etherem a vysušena za stálého odsávání. Sraženina je sebrána a přenesena do jiné reakční nádoby v 2 ml p-dioxanu a 0,2 ml jodomethanu. Směs je zahřívána v argonové atmosféře na 50 °C po dobu 1 hodiny. Páry jsou odsáty ve vakuu a zbytek je rozpuštěn v methanolu (2 ml). Je přidán octan amonný (0,014g, 0,18 mmol) a směs je zahřívána pod chladičem v argonové atmosféře po dobu 3 hodin, ochlazená na pokojovou teplotu a míchána přes noc. Páry jsou odsáty ve vakuu a zbytek je titrován 2 ml dichlormethanu, filtrován a filtrát je přenesen do ledového etheru. Vzniklý produkt je sebrán, rekrystalizována z horkého ethanolu tak aby vznikl jodid N-[4-(2-amino-2-iminomethyl)-benzoyl]-glycyl-poly(ethylen-glykol) monomethyl-etheru ve formě bílého prášku.

PŘÍKLAD 14.



Monomethylether kyseliny poly-(ethylenglykol)-3-propionové (0,18 g, 0,033 mmol) je přenesen do DMF (15 ml). Jsou přidány p-aminobenzamidin dihydrochlorid (0,08 g, 0,33 mmol), DMAP (0,04 g, 0,33 mmol) a DCC (0,08 g, 0,33 mmol) a reakční směs je inkubována za stálého míchání při pokojové teplotě přes noc. Směs je poté filtrována a filtrát je naředěn etherem tak aby vznikla sraženina, ta je sebrána a promyta etherem (3x) tak aby vznikla hygroskopická látka, která se po lyofilizaci změní na prášek.

PŘÍKLAD 15.

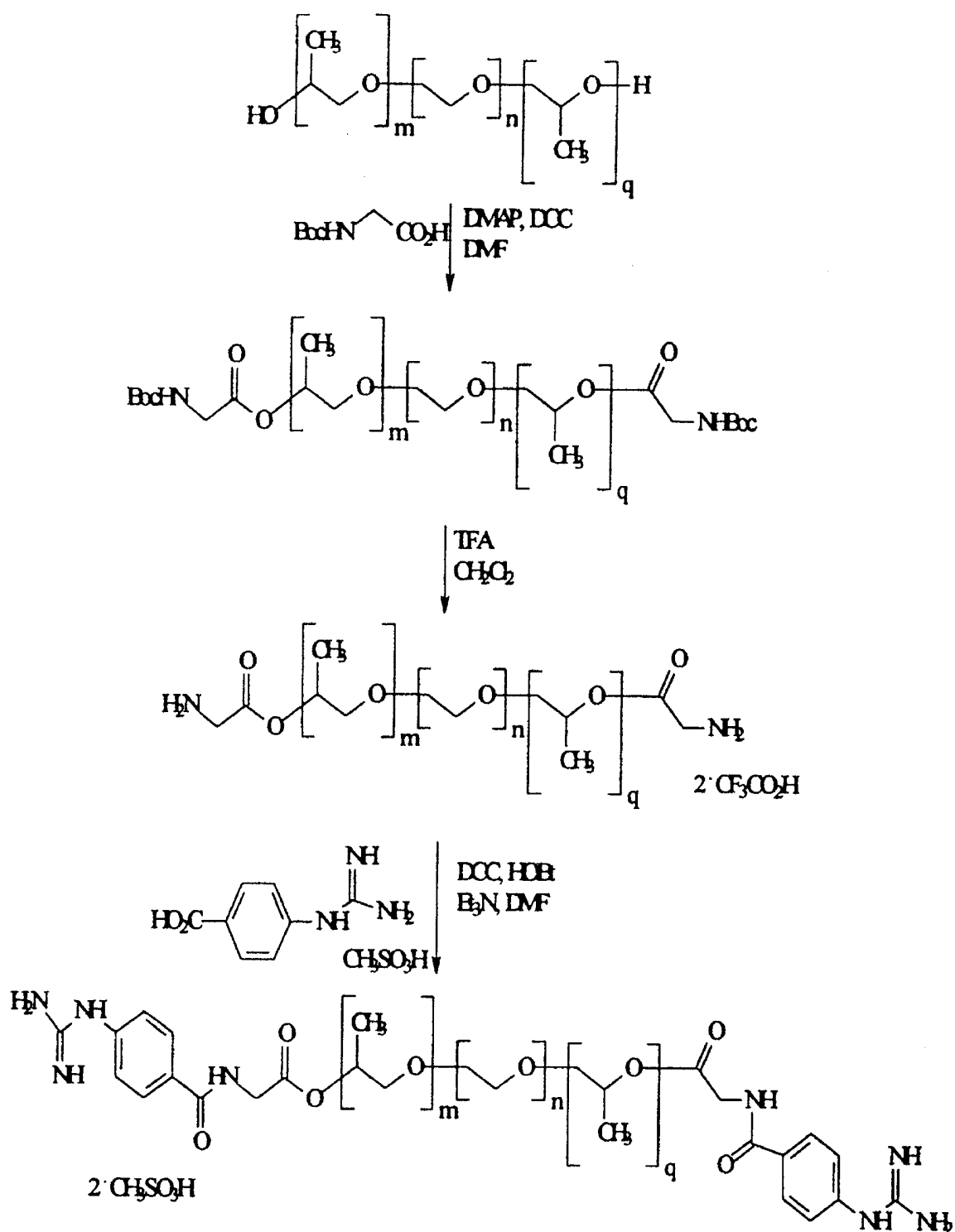


A. Tetronic 908 ® (BASF) (1g, 0,04 mmol, $M_n = 25\ 000$ Da), 4 ramenný kopolymer poly(alkylen oxidu) vzniklý reakcí propylen oxidu s ethylen diaminem následovaný reakcí s ethylen oxidem, jsou přeneseny do reakční nádoby s N-(tert-butoxykarbonyl)-glycinem (0,28 g, 1,16 mmol) a DMAP (0,02 g, 0,16 mmol). Směs je poté rozpuštěna v 15 ml DMF a je přidáno DCC (0,33 g, 1,6 mmol). Reakční směs je inkubována za stálého míchání po dobu 24 hodin při pokojové teplotě, směs je poté filtrována a filtrát je přenesen do ledového etheru. Vzniklá sraženina je sebrána filtrací a promyta etherem.

B. Produkt z bodu A je rozpuštěn v 20 ml dichlormethanu a k tomuto roztoku je přidána kyselina trifluorooctová (15 ml) a směs je inkubována při pokojové teplotě 1 hodinu. Roztok je poté přelit do ledového etheru a vzniklá sraženina je filtrována, promyta etherem a vysušena za stálého odsávání.

C. Produkt z bodu B (0,79 g, 0,03 mmol) je přenesen do reakční nádoby spolu s methansulfátem kyselinoy 4-guanidinobenzoové (0,18 g, 0,63 mmol) a 1-hydroxybenzotriazolhydrátem (HOBt) (0,09 g, 0,64 mmol). Směs je rozpuštěna v DMF (10 ml) a je přidán triethylamin (0,1 ml). Jakmile se směs rozpustí, je přidáno DCC (0,13 g, 0,63 mmol) a reakce probíhá za stálého míchání přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs je poté filtrována a filtrát je nalit do ledového etheru. Vzniklá sraženina je sebrána, promyta etherem a rekrystalizována z horkého ethanolu tak aby vznikl požadovaný produkt jako bezbarvý prášek.

PŘÍKLAD 16.



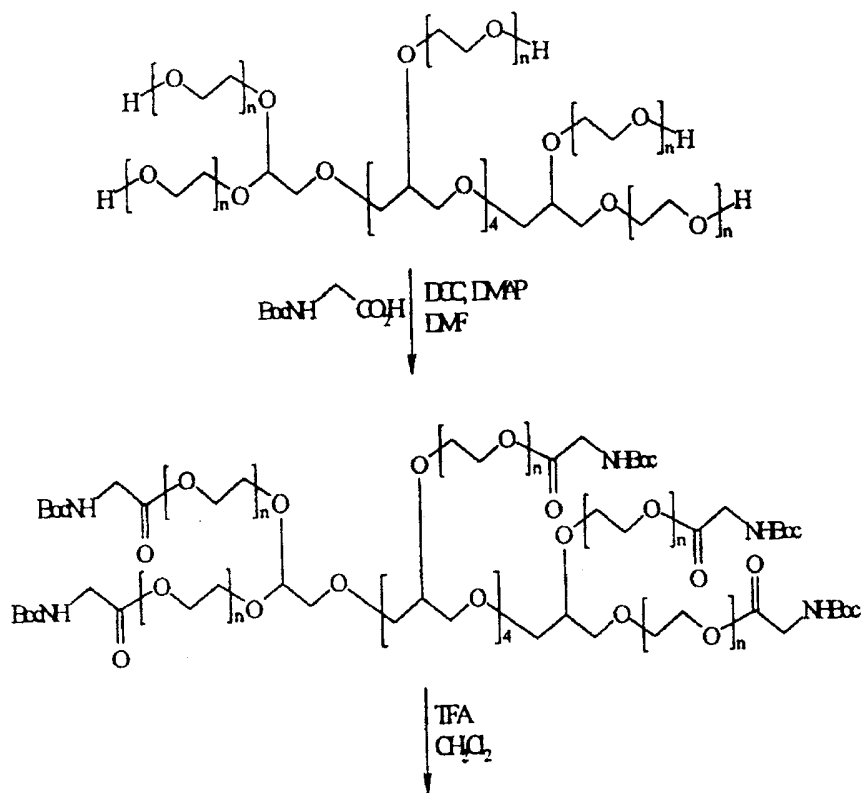
A. Pluronic® 10-R8 (BASF) (1g, 0,22 mmol, $M_n \sim 4500$ Da) je přenesen do reakční nádoby s N-(tert-butoxykarbonyl)-glycinem (Boc-glycin) (0,77 g, 4,4 mmol) a DMAP (0,08 g, 0,7 mmol). Směs je poté rozpuštěna v suchém DMF a je přidáno DCC (0,91 g, 4,4 mmol). Reakční směs je inkubována za stálého míchání přes noc při pokojové teplotě, směs je poté filtrována a

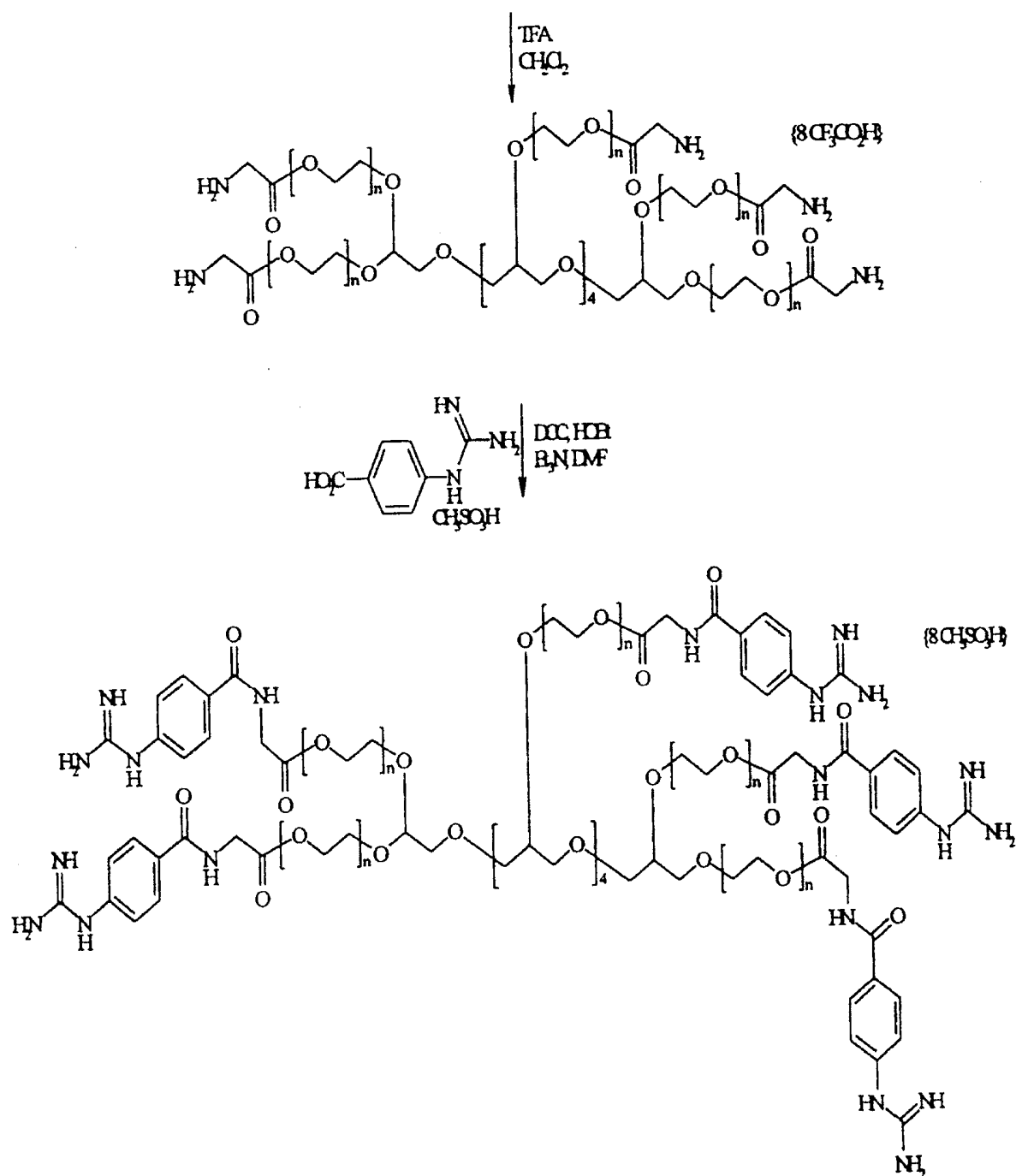
filtrát je přenesen do 200 ml směsi diethyl ether/pentan 1:1. Vzniklá sraženina je sebrána filtrací a promyta pentanem a vysušena za stálého odsávání.

B. Produkt z bodu A (0,75 g, 0,16 mmol) je rozpuštěn v 10 ml dichlormethanu a k tomuto roztoku je přidána kyselina trifluorooctová (10 ml) a směs je inkubována při pokojové teplotě 1 hodinu. Roztok je poté přelit do 200 ml směsi diethyl ether/pentan 1:1. Vzniklá sraženina je sebrána filtrací a promyta pentanem a vysušena za stálého odsávání.

C. Produkt z bodu B (0,5 g, 0,11 mmol) je přenesen do reakční nádoby spolu s methansulfátem kyseliny 4-guanidinobenzoové (0,61 g, 2,2 mmol) a 1-hydroxybenzotriazolhydrátem (HOBt) (0,3 g, 2,2 mmol). Směs je rozpuštěna v DMF a poté je přidáno DCC (0,45 g, 2,2 mmol) a reakce probíhá za stálého míchání přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs je poté filtrována a filtrát je nalit do 200 ml směsi diethyl ether/pentan 1:1. Vzniklá sraženina je sebrána filtrací, rozpuštěna v horkém ethanolu a ochlazena na 0 °C tak aby vznikla bílá sraženina. Ta je sebrána, promyta pentanem a vysušena za stálého odsávání.

PŘÍKLAD 17.





A. Rozvětvený poly(ethylenglykol) (1g, 0,1 mmol, $M_n \sim 10\,000$ Da), N-(tert-butoxykarbonyl)-glycin (Boc-glycin) (0,7 g, 4,0 mmol) a DMAP (0,49 g, 4,0 mmol). jsou rozpuštěny v DMF a je přidáno DCC (0,83 g, 4,0 mmol). Reakční směs je inkubována za stálého míchání po dobu 18 hodin při pokojové teplotě v atmosféře argonu. Směs je poté filtrována a filtrát je přenesen do ledového etheru. Vzniklá sraženina je hvězdčovitý okta-N-(tert-butoxykarbonyl)-glycyl-poly(ethylenglykol), který sebrán filtrací a vysušen.

B. Produkt z bodu A je rozpuštěn v 50 % kyselině trifluorooctové (10 ml) v dichlormethanu a roztok je inkubován při pokojové teplotě 3 hodiny. Roztok je poté přelit do ledového etheru a vzniklý hvězdovitý okta-glycyl-poly(ethylenglykol) je filtrován jako trifluorooctová sůl.

C. Produkt z bodu B (0,5 g, 0,05 mmol) je přenesen do reakční nádoby spolu s methansulfátem kyseliny 4-guanidinobenzoové (1,1 g, 4,0 mmol), triethylaminem (1 eq.) a 1-hydroxy-benzotriazolhydrátem (HOBt) (0,54 g, 4,0 mmol). Směs je rozpuštěna v DMF (25 ml) a je přidáno DCC (0,83 g, 4,0 mmol) a reakce probíhá za stálého míchání 18 hodin při pokojové teplotě. Reakční směs je poté filtrována a filtrát je nalit do ledového etheru. Vzniklá sraženina je sebrána, promyta etherem tak aby vznikl požadovaný produkt.

Způsoby použití navrhovaného vynálezu

Látky prostředky a způsoby podle navrhovaného vynálezu jsou použitelné ve zdravotnických aplikacích a prostředcích péče o pokožku, vlasy, ústní dutinu a krásu. Dále jsou prostředky podle navrhovaného vynálezu použitelné pro prací a čisticí prostředky, v prostředcích pro omývání hrubých povrchů, v zahradnických prostředcích, v prostředcích používaných při potahování povrchů i v jiných aplikacích, kde inhibice enzymů zvyšuje efektivitu postupu. Nelimitujícími příklady aplikací, kde najdou použití prostředky podle navrhovaného vynálezu mohou být, opruzeniny, akné, periodontální choroba a obezita. Tyto látky jsou také použitelné jako antikoncepce a v systémech směřovaných léčiv. Tyto látky jsou inhibitory enzymů včetně lipáz, serinových proteáz, metaloproteáz, cysteinových proteáz a asparatových proteáz. Konkrétněji se jedná o např. lipázu, karboxypeptidázu A, chymotrypsin, elastázu, trypsin a leucinovou aminopeptidázu. Následující látky, prostředky a způsoby, nejsou limitací navrhovaného vynálezu, pouze ukazují zkušenému odborníkovi v oboru, jak látky, prostředky a způsoby, podle navrhovaného vynálezu použít.

Stanovení specifity enzymových inhibitorů pro některé konkrétní enzymy je v raci schopností každého odborníka v oboru. Odpovídající techniky a to jak in vitro tak in vivo, které jsou používané pro stanovení aktivity enzymů, jsou dobře známy v současném stavu techniky a je možné je najít v literatuře. Látky podle navrhovaného vynálezu mohou být testovány na svou inhibiční aktivitu vůči například lipáze, karboxypeptidáze A, chymotrypsinu, elastáze, trypsinu a leucinové aminopeptidáze. Pro lepší názornost následují příklady technik určených pro stanovení inhibiční aktivity těchto látek proti proteolytickým a lipolytickým enzymům.

PŘÍKLAD A: Stanovení míry inhibice fekální proteázy

Pro ilustraci stanovení inhibiční aktivity popisovaných látek vůči fekální proteáze, mohou být látky podle navrhovaného vynálezu testovány standartní enzymovou technikou pro proteázovou aktivitu.

Dětské výkaly jsou sebrány tak aby se zabránili kontaminaci močí, a naředěny vodou v hmotnostním poměru 1:4. Tato směs je poté dokonale promíchána, tak aby vznikla homogenní směs a to s pomocí homogenizace nebo sonikace. Poté je roztok naředěn reakčním pufrům, popsaným níže, tak aby bylo dosaženo takové koncentrace výkalů, že po přidání substrátu proteázy, hydrolýza probíhá 5 až 60 minut. Při použití této techniky může být stanovena aktivita, např., fekálního trypsinu při pH 8,2 v 50 nM Tris-HCl pufru s 20 mM CaCl₂, obsahujícím 0,3 mM testovaného prostředku, fekálního chymotrypsinu při pH 7,6 v 50 mM Tris-HCl pufru s 20 mM CaCl₂, obsahujícím 0,05 mM testovaného prostředku, fekální leucinové aminopeptidázy při pH 7,2 v 50 nM fosforečnanu sodném, obsahujícím testovaný prostředek. Pro testování efektivity prostředků, je třeba otestovat několik odlišných koncentrací každého prostředku v dubletech ve fekálním extraktu a příslušném reakčním pufru a stanovit jejich inhibiční aktivitu. Látky s IC₅₀ 100 µM nebo nižší jsou nejvhodnější látky podle navrhovaného vynálezu. Lepší jsou látky s IC₅₀ 90 µM nebo nižší a nejlepší jsou látky s IC₈₀ až IC₉₀ 100 µM nebo nižší.

PŘÍKLAD B: In vitro kožní test na inhibici tvorby IL-1 α

In vitro technika pro stanovení efektivity látek podle navrhovaného vynálezu v prevenci zánětlivé reakce pokožky na výkaly a enzymy přítomné ve výkalech může probíhat následovně:

Lidské keratinocyty jsou získány z epidermální tkáně a inkubovány v bezsérovém médiu na nylonové vatě dokud nejsou rovnoměrně narostlé. Nylonová vata je poté zvednuta na rozhraní kapaliny a vzduchu, což způsobí diferenciaci a vytváření několikavrstevných organizovaných struktur, podobných jako ty které se vyskytují v tkáni in vivo, včetně bariéry stratum corneum. Může být použit jakýkoliv jiný inkubační tkáňový systém, který vede k růstu a diferenciaci keratinocytů. Komerčně jsou dostupné buněčné kultivační systémy, jako je např. Epiderm[®] (MatTek Corporation).

Dětské výkaly jsou sebrány tak aby bylo zabráněno jejich kontaminaci močí a naředěny v fosfátovém pufru (PBS) (pH 7,2 až 7,4). Směs je pak dokonale promíchána tak aby byla získána homogenní suspenze a to za pomoci homogenizace nebo sonikace. Alikvot homogenátu, naředěný PBS je pak nanesen na povrch kontrolní kultury v kultivační nádobě. Předem stanovené množství potenciálního inhibitoru (látky) je přidáno ke zcela identickým alikvotům homogenátu před přidáním na povrch testované kultury. Testované kultury jsou inkubovány

v kontrolované atmosféře. Ve zvolených časových úsecích jsou kontrolní kultury a kultury rostoucí v přítomnosti testovaných inhibitorů a podpůrné kultury sebrány a testovány. Test probíhá standartní technikou pro detekci přítomnosti IL-1 α . Vhodnou technikou pro takový test je ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), komerčně dostupná jako Quantikin ® od R&D Systems.

Míra redukce produkce IL-1 α daná přítomností inhibitorů podle navrhovaného vynálezu byla spočtena následovně:

$$\% \text{ snížení} = \frac{(\text{IL-1}\alpha \text{ z kontrolních kultur} - \text{IL-1}\alpha \text{ z testovaných kultur})}{\text{IL-1}\alpha \text{ z testovaných kultur}}$$

Použití látek podle navrhovaného vynálezu v absorpčních vložkách

Pro příklad, látky podle navrhovaného vynálezu jsou použitelné pro prevenci a léčbu takových poruch jako jsou záněty, podráždění a/nebo kožní zranění spolu s poruchami jako je např. opruzenina.

Látky podle navrhovaného vynálezu mohou být aplikovány na pokožku v postižených oblastech i ve formě tzv. absorpčních vložek. Jak je zde používán, termín „absorpční vložky“ popisuje výrobky určené pro absorpci a pohlcení tělesných tekutin. Příkladem mohou být součásti ženského hygienického prádla, vložky, tampóny, ubrousky, pleny, pomočovací kalhotky, kalhotky na pleny, součásti sportovních oděvů a podobně.

Nejvhodnější absorpční vložkou je plena. Termín „plena“ jak je zde používán popisuje absorpční vložku obvykle používanou dětmi a lidmi trpícími pomočováním, oblékanou na spodní část těla. Tento termín zahrnuje všechny typy dětských plenek, vložek ve sportovních oblecích, plen určených pro lidi trpícími pomočováním a podobně.

Látky použitelné pro použití v navrhovaném vynálezu jsou popsány např. v US patentové přihlášce 08/926 532 a 08/926 533, podaných 10.9. 1997, US patentu 5 607 760, podanému 4.3. 1997, US patentu 5 609 587, podanému 11.3. 1997, US patentu 5 635 191, podanému 3.6. 1997 a US patentu 5 643 588, podanému 1.7. 1997.

V nejvýhodnější variantě navrhovaného vynálezu obsahují prostředky podle navrhovaného vynálezu látky podle navrhovaného vynálezu a nosič. Kromě jeho funkce jako vehikula pro doručení efektivní koncentrace látek podle navrhovaného vynálezu na postiženou pokožku, může tento prostředek také obsahovat složky, které snižují adheenci výkalů na pokožku a tím vytváří ochrannou bariéru a zároveň mohou mít terapeutický vliv na pokožku (např. zlepšit měkkost pokožky, zlepšit zdraví pokožky) a podobně.

Látky podle navrhovaného vynálezu mohou být nanесeny na absorpční vložku buď čisté, ve formě vysušeného prášku, nebo mohou být inkorporovány jako např. vodné farmaceuticky a dermatologicky přijatelné roztoky. Jako vodné roztoky jsou míněny jakékoliv roztoky v hydrofilním vehikulu, ale nejenom ve vodě, alkoholu, polymerním hydrogelu, slabé zásadě, soli kovu a/nebo podobně, kdy vehikulum neinterferuje v detekovatelném měřítku s inhibiční aktivitou látek podle navrhovaného vynálezu. Látka podle navrhovaného vynálezu mohou být také naředěny v emulzi voda-olej v hydrofóbním prostředku a/nebo jako vodná složka emulze olej-voda. Je vhodné aby tato látka neměla upravované pH, neboť pH výchozího prostředku by mělo být v rozsahu od 3,5 do 9,5 v závislosti na zamýšleném umístění v absorpční vložce je vhodné aby látka/prostředek podle navrhovaného vynálezu, které mají být v přímém kontaktu s pokožkou měl pH ne nižší než 3,5 a ne vyšší než 7,5, lépe pak aby pH bylo v rozsahu od 6,8 do 7,4.

Pokud je prostředek podle navrhovaného vynálezu aplikován ve formě absorpční vložky, obsahuje bezpečné a efektivní množství látku podle navrhovaného vynálezu. V takovém případě by měl prostředek podle navrhovaného vynálezu obsahovat od 0,01 % do asi 20 %, lépe pak od 1 % do asi 10 % a nejlépe okolo 10 % látky podle navrhovaného vynálezu.

Je zřejmé, že z celé řady materiálů používaných jako nosiče v prostředcích péče o pokožku a použitelných i pro látky podle navrhovaného vynálezu je dáвана přednost těm, které jsou bezpečné a efektivní. Jedná se o materiály uvedené v kategorii 1, podle klasifikace US Federal Food and Drug Administrations (FDA) v předběžném výčtu látek určených pro produkty chránící pokožku u lidí (21 C.F.R. § 347), který v současné době zahrnuje: alantoin, gel hydroxidu hlinitého, kalamín, kakaové máslo, dimethikon, olej z tresčích jater (v kombinaci), glycerin, kaolin, petrolátum, lanolin, minerální olej, olej z žraločích jater, bílý petrolát, talek, povrchový škrob, octan zinečnatý, uhličitan zinečnatý, oxid zinečnatý a podobně. Další použitelné materiály jsou uvedeny v kategorii 3, jak definuje FDA, která v současné době zahrnuje : deriváty z živých kvasinkových kultur, aldioxa, octan hlinitý, mikroporézní celulóza, cholekalciferol, koloidní ovesná mouka, chlorid cysteinu, dexpantenol, Peruvianský balzámový olej, proteinový hydrolyzát, racemický methionin, bikarbonát sodný, vitamín A a podobně.

Celá řada materiálů uvedených v monografii FDA je v současné době používána v komerčně dostupných prostředcích péče o pokožku jako jsou například A a D[®] Ointment, Vaseline[®] Petroleum Jelly, Desitin[®] Diaper Rash Ointment a Daily Care[®] Ointment, Gold Bond[®] Medicated Baby Powder, Aquaphor[®] Healing Ointment, Baby Mgie[®] Baby Lotion a Johnson's Ultra Senzitive[®] Baby Cream. Efektivní koncentrace látek podle navrhovaného vynálezu může být stejná jako u těchto komerčních produktů ale látky podle navrhovaného vynálezu mohou být

aplikován ve formě Absorpční vložky nebo naneseny přímo na pokožku. Jak je uvedeno dále, prostředky použitelné pro přenos látek podle navrhovaného vynálezu na pokožku by měly mít takovou teplotu tání aby byly spíše imobilní a umístěné na povrchu, který je v kontaktu s pokožkou při pokojové teplotě a nejsnadněji jsou přenosné na pokožku při tělesné teplotě a nezkapalňují pokud nejsou vystaveny extrémním podmínkám. Je vhodné aby prostředky podle navrhovaného vynálezu byly přenosné na pokožku normálním kontaktem, pohybem šatstva a tělesným teplem. Neboť většina látek podle navrhovaného vynálezu zůstane pevně navázaná na místě kontaktu s prostředkem není potřeba příliš velké množství těchto látek aby bylo dosaženo požadovaného efektu.

V nejvhodnější konkrétní variantě jsou prostředky podle navrhovaného vynálezu roztoky oleje nebo emulze voda-olej. Látky podle navrhovaného vynálezu mohou být samy o sobě pevné látky nebo alespoň polopevné při pokojové teplotě, za určitých podmínek však mohou zkapalnět. To je dáno faktem, že zatímco prostředky kromě pevných látek obsahují i látky kapalné. Je vhodné aby látky podle navrhovaného vynálezu měly viskozitu ve stříhu od asi $1,0 \times 10^6$ centipose do asi $1,0 \times 10^8$ centipose, lépe pak od asi $5,0 \times 10^6$ centipose do asi $5,0 \times 10^7$ centipose. Jak je užíváno zde, „nulová viskozita ve stříhu“ znamená viskozitu měřenou při velmi nízkém momentu stříhu (např. $1,0 \text{ sec}^{-1}$) za použití plochého a kónického viskozimetru (vhodný přístroj je dostupný od TA Instruments of New Castle, DE jako model č. CSL 100

Nejvhodnější prostředky jsou maximálně polotekuté při pokojové teplotě, tak aby se zabránilo jejich přesunu. Navíc, látky podle navrhovaného vynálezu by měly mít výsledný bod tání vyšší než potenciální maximální teplota při skladování, tedy vyšší než 45°C . Příkladem těchto prostředků jsou uvedeny detailně v: US patent 5 643 588, US patent 5 607 760, US patent 5 609 587, US patent 5 635 191. Konkrétně, nejvhodnější látky by měly mít takovýto profil tání :

Charakteristika	Vhodný rozsah	Nejvhodnější rozsah
% kapaliny při pokojové teplotě (20°C)	2-50	3-25
% kapaliny při tělesné teplotě (37°C)	25-95	30-95
Konečný bod tání ($^\circ\text{C}$)	≥ 38	≥ 45

Pro zvýšení nepohyblivosti navrhovaných prostředků, by měla být viskozita prostředků podle navrhovaného vynálezu co nejvyšší, aby bylo zabráněno úniku prostředku podle navrhovaného vynálezu na nežádoucí místa. Bohužel příliš vysoká viskozita zabraňuje přechodu látek na pokožku. Je proto potřeba dosáhnout rovnováhy, tak aby viskozita byla natolik vysoká aby udržela prostředek podle navrhovaného vynálezu na povrchu vložky, ale ne natolik vysoká aby bylo zabráněno přechodu aktivních složek do pokožky. Vhodné rozmezí viskozity je tedy od asi 5 do 500 centipoise, lépe pak od asi 5 do asi 300 centipoise a nejlépe od 5 do asi 100 centipoise, měřeno při 60 °C za použití rotačního viskozimetru (vhodný je např. viskozimetr Lab Line Instrumens, Inc. Melrose Park, IL, Model 4537). Viskozimetr pracoval při 60 rpm za použití rotoru 2.

Prostředky určené pro to aby zajišťovaly léčebný a/nebo ochranný přínos pro pokožku, navíc kromě inhibičních vlastností daných přítomností inhibitoru enzymů, mohou obsahovat další aktivní složky pro péči o pokožku jako jsou ochranné látky a látky změkčující pokožku. Jak je používán dále, termín „změkčovadlo pokožky“ je látka chránící pokožku proti promáčení, podráždění, změkčí ji, zjemní, potáhne, zvlhčí a pročistí. Je známo, že některé prostředky uvedené výše jsou změkčovadla. V nejvhodnější variantě podle navrhovaného vynálezu toto změkčovadlo je buď plastické nebo kapalné za pokojové teploty (tzn. okolo 20 °C).

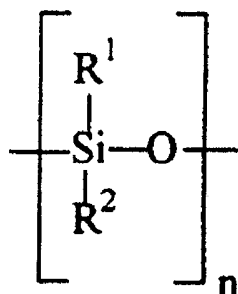
Příkladem změkčovadel použitelných v prostředcích podle navrhovaného vynálezu jsou například změkčovadla na bázi ropných derivátů, sacharózových esterů mastných kyselin, polyethylenglykolu a jeho derivátů, některých esterů mastných kyselin, typu alkyletoxylátů, etoxylátů esterů mastných kyselin, vysokých nenasycených alkoholů, polysiloxanů, propylen glykolu a jeho derivátů, glycerinu a jeho derivátů, včetně glyceridů, acetoglyceridů a etoxylovaných glyceridů C₁₂ až C₂₈ mastných kyselin, triethylenglykolu a jeho derivátů, spermacetu a jiných vosků, mastných kyselin, etherů vysokých nenasycených alkoholů a to zejména takových které mají od asi 12 do asi 28 uhlíkových atomů v řetězci, jako je kyselina stearová, propoxylovaných vysokých nenasycených alkoholů, jiných mastných esterů polyhydroxylovaných alkoholů, lanolin a jeho deriváty, kaolin a jeho deriváty, jakékoliv další zvlhčovadlo uvedené ve výše zmíněné monografii a jejich směsi. Vhodnými změkčovadly na bázi ropných derivátů jsou takové uhlovodíky, nebo směsy uhlovodíků s délkou řetězce od asi 16 do asi 32 uhlíkových atomů. Změkčovadla na bázi ropných derivátů s takovými vlastnostmi jsou minerální oleje a petrolát (známý také jako minerální vosk, petrolátový gel a minerální gel). Vhodnými změkčovadly na bázi esterů mastných kyselin jsou ty které jsou odvozené od C₁₂ až C₂₈ mastných kyselin, lépe pak od C₁₆ až C₂₂ nasycených mastných kyselin a monohydrických

alkoholů s krátkým řetězcem (C_1 až C_8 lépe pak C_1 až C_3). Příkladem těchto esterů může být methyl palmitát, methyl stearát, iso-propyl laurát, iso-propyl myristát, iso-propyl palmitát, ethylhexyl palmitát a jejich směsy. Vhodná zvlhčovací na bázi esterů mastných kyselin mohou být také odvozena od vysokých nenasycených alkoholů s dlouhým řetězcem (C_{12} až C_{28} lépe pak C_{12} až C_{16}) a krátkých mastných kyselin např. kyselina mléčná, lauryl laktát a cetyl laktát.

Vhodnými změkčovadly na bázi alkyletoxylátů jsou ty které jsou odvozené od C_{12} až C_{22} ethoxylátů vysokých nenasycených alkoholů se stupněm ethoxylace od asi 2 do asi 30. Je vhodné aby změkčovadly na bázi ethoxylátů vysokých nenasycených alkoholů byly např. lauryl, cetyl a stearyl ethoxyláty a jejich směsi se stupně ethoxilace v rozsahu od 2 do 23. Příkladem může být laureth-3 (laurylethoxylát s průměrným stupněm ethoxylace 3), laureth-23 (laurylethoxylát s průměrným stupněm ethoxylace 23), ceteth-10 (cetylalkoholethoxylát s průměrným stupněm ethoxylace 10) a steareth-10 (stearylalkoholethoxylát s průměrným stupněm ethoxylace 10). Při použití jsou tyto změkčovadla na bázi ethoxylátů obvykle použity v kombinaci s změkčovadly na bázi ropných derivátů, jako je petrolát, v hmotnostním poměru změkčovadel na bázi ethoxylátů se změkčovadly na bázi ropných derivátů od asi 1:1 do asi 1:5, lépe pak od 1:2 do 1:4.

Vhodnými změkčovadly na bázi vysokých nenasycených alkoholů jsou ty které jsou odvozené od C_{12} až C_{22} vysokých nenasycených alkoholů, lépe pak C_{16} až C_{18} vysokých nenasycených alkoholů. Příkladem mohou být cetyl alkohol a stearyl alkohol a jejich směsi. Při použití jsou tyto změkčovadla na bázi vysokých nenasycených alkoholů obvykle použity v kombinaci s změkčovadly na bázi ropných derivátů, jako je petrolát, v hmotnostním poměru změkčovadel na bázi vysokých nenasycených alkoholů se změkčovadly na bázi ropných derivátů od asi 1:1 do asi 1:5, lépe pak od 1:1 do 1:2.

Další vhodné typy změkčovadel použitelných v prostředcích podle navrhovaného vynálezu, jsou např. polysiloxanová změkčovadla. Tato polysiloxanová změkčovadla použitelná v prostředcích podle navrhovaného vynálezu, jsou ta, která mají monomer podle obecného vzorce:



Kde R^1 a R^2 pro každou nezávislou siloxanovou monomerní jednotku mohou být vodík, alkyl, aryl, alkenyl, cykloalkyl, halogenovaný uhlovodík nebo jiný radikál. Jakýkoliv z těchto radikálů může a nemusí být substituovaný. R^1 a R^2 pro každou nezávislou siloxanovou monomerní

jednotku se mohou odlišovat v odpovídajících strukturách vzhledem k následující jednotce. Navíc, polysiloxan může být buď přímý řetězec, větvený řetězec nebo může mít kruhovou strukturu. Radikály R^1 a R^2 pro každou nezávislou siloxanovou monomerní jednotku mohou být nezávisle jiné silikonové struktury jako jsou siloxany, polysiloxany, silany a polysilany. R^1 a R^2 mohou také obsahovat řadu organických funkčních skupin jak je např. alkohol, karboxylová kyselina, fenyl a amin.

Příkladem alkylového radikálu může být methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, oktyl, decyl, oktadecyl a podobně. Příkladem alkenylových radikálů může být vinyl allyl a podobně. Příkladem arylových radikálů může být fenyl, difenyl, naftyl a podobně. Příkladem arylalkylových radikálů může být benzyl, fenylethyl, fenylbutyl, tolyl, xylyl a podobně. Příkladem cykloalkylových radikálů může být cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobně. Příkladem radikálů tvořených halogenovaným radikálem může být chloromethyl, bromomethyl, tetrafluorethyl, fluorethyl, trifluorethyl, triflorotolyl, hexafluoroxyl a podobně.

Viskozita polysiloxanů použitelných v prostředcích podle navrhovaného vynálezu může kolísat tak jak viskozita polysiloxanů obvykle kolísá, je však potřeba aby zůstávaly tekuté nebo tak musí být připraveny před nanesením na vložku. To znamená, že viskozita by mohla být v rozsahu od asi 5 centistoků (při 37 °C měřeno skleněným viskozimetrem) do 20 000 000 centistoků. Je však vhodnější aby polysiloxany měly při 37 °C viskozitu v rozsahu od 5 do 5 000 centistoků, lépe pak od 2 do 2 000 centistoků a nejlépe od 100 do asi 1000 centistoků. Vysoce viskózní polysiloxany, které nejsou příliš tekuté, mohou být naneseny na vložku pomocí technik jako jsou emulzifikace polysiloxanu v povrchově aktivní látce, nebo nanesení polysiloxanu v rozpouštědle jako je např. hexan. Detailnější popis způsobů nanesení polysiloxanu je detailně probrán dále.

Nejvhodnější polysiloxany pro použití v prostředcích podle navrhovaného vynálezu jsou popsány v US patentu 5 059 282, Amplulski et al., podaném v říjnu 1991. Nejvhodnější polysiloxany pro použití ve zvlhčovačích v prostředcích podle navrhovaného vynálezu jsou polymethylsiloxany s fenylovými radikály (např. DowCorning 556 Cosmetic Grade Fluid: polyfenylmethylsiloxan) a dinethikony s navázanými cetylovými nebo sterylovými funkčními skupinami, jako jsou Dow 2502 a Dow 2503. Kromě těchto látek s fenylovými nebo alkylovými funkčními skupinami, mohou být efektivní látkou i látky s amino, karboxy, hydroxy, etherovou, polyetherovou, aldehydovou, ketonovou, amidovou, esterovou a thiolovou skupinou. Z těchto substitučních skupin jsou nejvhodnější skupiny obsahující fenyl, amino alkyl, karboxylovou a hydroxylovou skupinu, spíše však obsahující fenylovou skupinu.

Pokud je použito, tak množství změkčovadla závisí na celé řadě faktorů, včetně typu konkrétního použitého změkčovadla, požadovaného efektu na pokožku, dalších složkách prostředku a podobně. Prostředek podle navrhovaného vynálezu by měl obsahovat od 0 % do 99,99 % celkové hmotnosti změkčovadla. Je vhodnější, aby prostředek obsahoval od 10 % do 95 %, ještě lépe od 20 % do 80 % a nejlépe od 40 % do 75 % celkové hmotnosti změkčovadla.

Použitelná zvlhčovadla jsou glycerin, propylenglykol, sorbitol, trihydroxystearin a podobně.

Další volitelnou složkou vhodných prostředků určených pro péči o pokožku je agens schopné imobilizovat tento prostředek (včetně látek, nejvhodnějšího změkčovadla a/nebo jiných léčebných/ochranných součástí) na požadovaném místě nebo na vložce. Neboť některá použitelná změkčovadla podle navrhovaného vynálezu mají kapalnou nebo polotekutou konzistenci při 20 °C, mají tendenci odtékat, obzvláště když jsou vystaveny tlaku. Jakmile jsou aplikovány na povrch který je v přímém kontaktu s pokožkou, nebo pokud jsou absorbovány do vložky, zejména pak v rozpuštěné nebo roztavené podobě, změkčovadlo se většinou neudrží na požadovaném místě. Namísto toho začnou odtékat a prosakovat na nežádoucí místa vložky.

Tato změkčovadla obzvláště vsakují dovnitř do vložky, což naruší jejich schopnost absorpce, neboť většina změkčovadel je silně hydrofóbního charakteru zvhčovadel a jiných látek použitých v prostředcích podle navrhovaného vynálezu. To také znamená, že je potřeba aplikovat na vložku daleko vyšší množství změkčovadla, tak aby bylo dosaženo požadovaného terapeutického a/nebo preventivního efektu. Zvýšením množství změkčovadla stoupne nejen cena, ale také nežádoucí vliv na absorpční aktivitu jádra vložky a nechtěný přenos prostředku během výroby a úprav vložky.

Imobilizační agens má za úkol zabránit změkčovadlu v pohybu, jeho zadržením na povrchu vložky na kterou byl nanesen. To je většinou způsobeno tím, že imobilizační agens zvýší bod tání a/nebo viskozitu prostředku na vyšší hodnotu než má změkčovadlo. Jelikož imobilizační agens je většinou mísitelné s změkčovadlem (nebo rozpustitelné ve změkčovadle za přidání nějakého emulzifikátoru) zadrží potom změkčovadlo na určeném místě na povrchu vložky a nebo na místě na které bylo aplikováno.

Výhodou je také, zajistit imobilizační agens na povrchu vložky který přichází do kontaktu s tělem na který je původně naneseno. Toho může být dosaženo za použití imobilizačního agens které rychle ztuhne po aplikaci na povrch vložky. Navíc chlazení pokrytých vložek pomocí větráků, ventilátorů atd. může urychlit krystalizaci imobilizačního agens.

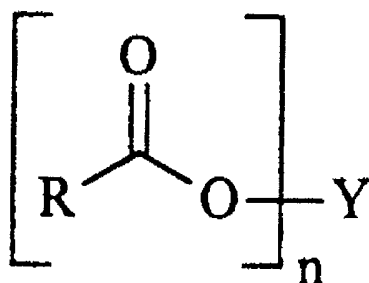
Kromě toho že by mělo být mísitelné (nebo rozpustné) v změkčovadle, imobilizační agens by mělo mít profil teploty tání takový, aby se při pokojové teplotě chovalo jako pevná látka. Z tohoto hlediska je výhodné, aby toto agens mělo teplotu tání alespoň 35 °C. To zajistí, že

imobilizační agens nebude samo o sobě migrovat do nežádoucích oblastí. Je vhodnější aby toto agens mělo teplotu tání alespoň 40 °C. Obvykle však bude toto agens mít teplotu tání od asi 50 °C do asi 150 °C.

Pokud je použito, použitelné imobilizační agens může být vybráno z výčtu běžně pro tento účel používaných látek, tak aby nenarušilo primární úlohu prostředku – inhibici enzymů a nemělo negativní vliv na pokožku. Nejvhodnější imobilizační agens bude např: C₁₄ až C₂₂ vysoký nenasycený alkohol, C₁₂ až C₂₂ mastná kyselina a C₁₂ až C₂₂ ethoxylát vysokého nenasyceného alkoholu s průměrným stupněm ethoxylace od 2 do 30 a jejich směsi. Nejvhodnější imobilizační agens bude však C₁₄ až C₁₈ vysoký nenasycený alkohol, lépe pak krystalický materiál s vysokým bodem tání jako jsou např: cetyl alkohol, stearyl alkohol, behenyl alkohol a jejich směsi. Nejvhodnější jsou směsi cetyl a stearyl alkoholu. Další výhodné imobilizační agens je C₁₆ až C₁₈ mastná kyselina, jako jsou např: kyselina palmitová, kyselina stearová a jejich směsi. Nejvhodnější jsou směsi kyseliny palmitové a stearové. Další výhodné imobilizační agens je C₁₆ až C₁₈ ethoxylát vysokého nenasyceného alkoholu s průměrným stupněm ethoxylace od 5 do 20. Nejvhodnější vysoké nenasycené alkoholy, mastné kyseliny a ethoxyláty vysokého nenasyceného alkoholu jsou lineární. Je důležité aby tyto vhodné imobilizační agens, jako jsou C₁₆ až C₁₈ vysoké nenasycené alkoholy zvýšily rychlost krystalizace prostředku podle navrhovaného vynálezu tak aby krystalizoval velmi rychle na povrchu substrátu.

Je možné samozřejmě použít i jiné typy imobilizačních agens, jako jsou polyhydroxyestery mastných kyselin, polyhydroxyamidy mastných kyselin a jejich směsi. Nejvhodnější estery a amidy budou obsahovat tři nebo více volných hydroxy skupin a má obvykle neiontový charakter. Protože je dokumentována citlivost některých jedinců na tyto látky, je potřeba zvolit takové deriváty aby nedráždily pokožku.

Polyhydroxyestery mastných kyselin vhodné pro použití v prostředcích podle navrhovaného vynálezu budou mít tento obecný vzorec:



Kde R je C₅ až C₃₁ uhlíková skupina, lépe pak C₇ až C₁₉ alkyl nebo alkenyl, lépe pak lineární C₉ až C₁₇ alkyl nebo alkenyl a nejlépe lineární C₁₁ až C₁₇ alkyl nebo alkenyl, nebo jejich směsi, Y je polyhydroxyhydrokarbylová skupina s řetězcem obsahujícím alespoň 2 volné hydroxyly

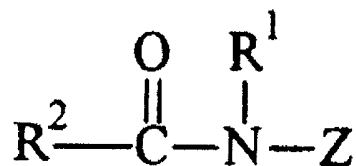
připojené přímo na řetězec a n je alespoň 1. Vhodné Y může být například polyol jako je glycerol, pentaerythrol, cukr jako je rafinóza, maltodextróza, galaktóza a sacharóza, glukóza, fruktóza, maltóza, laktóza, manóza a erythróza, alkoholu jako jsou erythriol, xylitol, malitol, manitol a sorbitol a anhydridy alkoholů cukrů, jako je sorbitan.

Jednou třídou vhodných polyhydroxyesterů mastných kyselin použitelných v prostředcích podle navrhovaného vynálezu jsou estery sorbitanu, nejlépe estery sorbitanu C₁₆ až C₂₂ mastné kyseliny. Díky způsobu výroby, tyto estery sorbitanu obvykle obsahují směsi mono-, di- tri- atd. estery. Příkladem vhodných sorbitanových esterů mohou být sorbitan palmitát (např. SPAN 40), sorbitan stearát (např. SPAN 60) a sorbitan behenát, které obsahují několik mono-, di-, tri-, verze esterů těchto sorbitanů, jako např. sorbitan mono-, di-, tri-palmitát, sorbitan mono-, di-, tri-stearát a sorbitan mono-, di-, tri-behenát. Směsi různých sorbitanových esterů mohou být také použity jako sorbitan palmitát a sorbitan stearát. Nejvhodnější sorbitanové estery jsou sorbitan stearát estery zejména pak sorbitan mono-, di-, tri-stearát a nějaké tetraestery, jako je třeba SPAN 60 a sorbitan stearát prodáváný pod obchodním názvem GLYCOMUL-S od Lonza, Inc. Ačkoliv tyto sorbitan estery obvykle obsahují směs mono-, di-, tri-esterů a nějaké tetraestery, mono-, di-, tri-estery jsou hlavní složkou směsi.

Další třídou esterů mastných kyselin použitelných v prostředcích podle navrhovaného vynálezu jsou některé glycerol monoestery, nejlépe glycerol monoestery C₁₆ až C₂₂ nasycených mastných kyselin, jako jsou glyceryl monostearát, glyceryl monopalmitát a glyceryl monobehenát. Dále, stejně jako u sorbitanových esterů, i glyceryl monoestery obvykle obsahují podíl di- a tri- esterů. Směsi použitelné v navrhovaném vynálezu, by měly obsahovat maximální podíl glyceryl monoesterů.

Další třídou použitelných polyhydroxyesterů mastných kyselin jsou sacharózové estery mastných kyselin, nejlépe C₁₂ až C₂₂ sacharózových esterů nasycených mastných kyselin. sacharózové monoestery a diestery jsou nejvhodnější a zahrnují sacharózu mono- a di-stearát a sacharózu mono- a di-laurát.

Vhodné polyhydroxyamidy mastných kyselin použitelné v prostředcích podle navrhovaného vynálezu budou mít tento obecný vzorec:



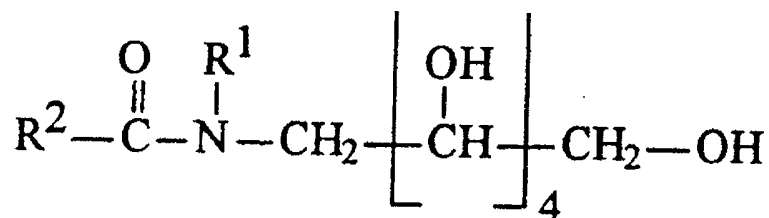
Kde R^1 je C_1 až C_4 hydrokarbyl skupina, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, methoxyethyl, methoxypropyl nebo jejich směsi, nejlépe C_1 až C_4 hydrokarbyl alkyl, methoxyethyl, nebo methoxypropyl, ještě lépe pak C_1 až C_2 alkyl nebo methoxypropyl a nejlépe pak C_1 alkyl (methyl) nebo methoxypropyl a kde R^2 je C_5 až C_{31} hydrokarbyl skupina, lépe pak C_9 až C_{17} alkyl nebo alkenyl, lépe pak lineární C_{11} až C_{17} alkyl nebo alkenyl nebo jejich směsi, Z je polyhydroxyhydrokarbylová skupina s lineárním řetězcem obsahujícím alespoň 3 volné hydroxyly připojené přímo na řetězec a n je alespoň 1. Viz US patent 5 174 927, podaný v prosinci 1992, Hosa, který popisuje polyhydroxyamidy mastných kyselin a jejich přípravu.

Skupina Z je odvozena obvykle od redukujícího cukru reduktivní aminační reakcí, nejlépe to je glycityl. Vhodnými redukujícími cukry jsou glukóza, fruktóza, maltóza, laktóza, galaktóza, manóza a xylóza. Kukuřičný sirup obsahující vysoké dextrany, Kukuřičný sirup obsahující fruktózu a Kukuřičný sirup obsahující vysoké maltózy, může být také použit, stejně jako jednotlivé uvedené cukry. Tyto kukuřičné sirupy dávají vzniknout směsi cukerných složek pro Z skupinu.

Nejvhodnější skupina Z je: $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-[(\text{CHOH})_{n-1}]-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_2-(\text{CHOR}^3)-(\text{CHOH})-\text{CH}_2\text{OH}$, kde n je v rozsahu od 3 do 5 a R je H nebo cyklický nebo alifatický monosacharid. Nejvhodnější jsou glycityly, kde n je 4, konkrétně pak $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_4-\text{CH}_2\text{OH}$.

Ve výše uvedeném obecném vzorci může R^1 být například N-methyl, N-ethyl, N-propyl, N-isopropyl, N-butyl, N-2-hydroxyethyl, N-methoxypropyl nebo N-2-hydroxypropyl. R^2 mohou být například kakamidy, stearamidy, oleamidy, lauramidy, myristamidy, kapricamidy, palmitamidy, tallowamidy atd. Z skupina může tvořit 1-deoxyglucityl, 2-deoxyfruktityl, 2-deoxymaltityl, 2-deoxylactityl, 1-deoxygalactityl, 2-deoxymanitityl, 2-deoxyfruktityl, 2-deoxymaltotriotityl atd.

Nejvhodnější polyhydroxyamid mastných kyselin bude mít následující obecný vzorec:



Kde R^1 methyl nebo methoxypropyl a kde R^2 je C_{11} až C_{17} lineární alkyl nebo alkenyl. Může to být N-lauryl-N-methylglukamid, N-kokoyl-N-methoxypropylglukamid, N-palmityl-N-methoxypropylglukamid, N-tallowyl-N-methylglukamid, N-tallowyl-N-methoxypropylglukamid.

Jak bylo dříve uvedeno, některá imobilizační agens mohou vyžadovat emulzifikátor pro rozpuštění ve změkčovadle. Jedná se většinou o některé glukamidy, jako jsou N-alkyl-N-methoxypropylglukamidy s HLB hodnotou alespoň 7. Vhodné emulzifikátory by měly mít hodnotu HLB obvykle pod 7. Z tohoto pohledu, výše uvedené sorbitan estery, jako je např. sorbitan stearát, které mají HLB okolo 4,9 a méně, jsou použitelné pro rozpouštění imobilizačních agens na bázi glukamidu v petrolátu. Další použitelné emulzifikátory jsou steareth-2 (polyethylenglykolether stearylalkoholu se vzorcem $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, kde n má průměrnou hodnotu 2, sorbitantristearát, isosorbitanlaurát a glycerylmonostearát. Emulzifikátor by měl být dodán v množství dostatečném k rozpuštění imobilizačního agens ve změkčovadle tak aby byla získána v podstatě homogenní směs. Například přibližně 1:1 směs N-kokoyl-N-methylglukamidu a petrolátu, které není za normálních podmínek možné smísit, po přidání 20 % 1:1 směsi Steareth-2 a sorbitantristearátu je snadné je zamíchat do jediné fáze.

Další přísady, které mohou být také použitelné jako imobilizační agens, buď samy o sobě, nebo v kombinaci s výše uvedenými imobilizačními agens, včetně vosů jako jsou vosk z karnaubové palmy, ozokerit, včelí vosk, kandelilový vosk, parafín, ceresín, vosk z kavylu přepevného, izioparafín a jiné obvykle používané minerální vosky. Vysoká teplota tání těchto vosků napomáhá imobilizaci prostředků podle navrhovaného vynálezu na požadovaném místě. Přidání mikrokrytalických vosků je efektivní imobilizační strategie. Mikrokrytalické vosky jsou schopné imobilizovat nízkomolekulární uhlovodíky na požadovaném místě. Nejvhodnější vosk je parafín. Příkladem nejvhodnějšího imobilizačního agens je parafinový vosk jako je Parafin S.P. 434 od Strahl and Pitsch, Inc., West Babylon, NY.

Množství použitelných imobilizačních agens která mohou být použita v prostředcích podle navrhovaného vynálezu závisí na celé řadě faktorů včetně použitého změkčovadla, použitém imobilizačním agens, dalších složkách prostředku, nezbytnosti použití emulzifikátoru pro rozpouštění imobilizačního agens a dalších faktorech. Pokud je použito, imobilizační agens představuje obvykle od 5 do 90 % prostředku., lépe pak od asi 5 do 50 % a nejlépe od 10 do 40 % hmotnosti prostředku.

Je vhodné, aby alespoň vrchní část vložky byla vyrobena z hydrofilního materiálu aby skrz mohly dobře procházet tekutiny (např. moč). Je také třeba aby prostředek byl dostatečně smáčivý aby tekutiny prošly rychle skrz vrchní vrstvu. Jinou možností je použít hydrofóbní prostředek pro péči o pokožku a to dokud a tím že tekutina změní vlastnosti vrchní vrstvy je pokožka udržována v pořádku. (jak je uváděno dále, nestejněměrná aplikace prostředku na povrch vložky je jedním ze způsobů jak tohoto efektu dosáhnout). Tělesné tekutiny, které mají být absorbovány projdou skrz vrchní vrstvu do jádra vložky a vrchní vrstva tak zůstane v podstatě

suchá a příjemná pro pokožku. Pokud je použit hydrofóbní prostředek pak v závislosti na konkrétním prostředku je potřeba použít hydrofilní povrchově aktivní složku (nebo směs hydrofilních povrchově aktivních složek), pro zvýšení smáčivosti. Například některá imobilizační agens, jako je například N-kokoyl-N-methoxypropylglukamid má hodnotu HLB alespoň 7 a je dostatečně smáčivý i bez přidání hydrofilní povrchově aktivní složky. Jiná imobilizační agens jako jsou C_{16} až C_{18} vysoké alkoholy s hodnotou HLB nižší než 7 vyžadují přidání hydrofilního povrchově aktivního činidla, aby se zvýšila smáčitelnost prostředku poté co je aplikován na povrch vložky. Podobně, hydrofóbní změkčovadla, jako je například petrolát vyžadují také přítomnost hydrofilní povrchově aktivní složky v případě že výsledný prostředek má být hydrofilní. Samozřejmě, že smáčitelnost vložky není podstatná v případě, že povrch který je v kontaktu s pokožkou je jiný než přímo povrch vložky, nebo v případě, že je smáčitelnosti dosaženo jinak (např. nerovnoměrným nanesením).

Vhodné hydrofilní povrchově aktivní látky by měly být mísitelné s prostředky péče o pokožku, tak aby mohly tvořit homogenní směs. Díky možné přecitlivělosti pokožky některých jedinců používajících prostředky podle navrhovaného vynálezu, na tyto agens by měly být tyto povrchově aktivní látky jemné a nedráždivé pro pokožku. Tyto povrchově aktivní látky jsou obvykle nepolární a tím netečné vzhledem k pokožce, ale i k dalším složkám vložky a prostředku podle navrhovaného vynálezu. Nežádoucím efektem může být narušení pevnosti v tahu a snížení adhezivních vazeb a podobně.

Vhodné nepolární povrchově aktivní látky jsou většinou nepohyblivé poté co je prostředek aplikován na vložku a jejich hodnota HLB by měla být v rozsahu od asi 4 do 20, lépe pak od 7 do asi 20. Aby bylo zabráněno jejich pohybu, měly by mít teplotu tání vyšší než je obvyklá teplota předpokladatelná při správném skladování, transportu, prodeji a použití těchto produktů, tzn. vyšší než alespoň $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vzhledem k tomu by měly mít zde popisované nepolární povrchově aktivní látky bod tání podobný tomu, který byl diskutován výše pro imobilizační agens.

Vhodné nepolární povrchově aktivní látky určené pro použití v prostředcích péče o pokožku a prostředcích které jsou aplikovány na vložky, alespoň v oblasti absorpce kapalin, jsou například: alkylglykosidy, estery alkylglykosidů jak popisuje US patent 4 011 389 podaný 8.4. 1997, Langdom et al., alkylpolyetoxylované estery jako je Pegosperse 1000MS (dostupný od Lonza Inc. Fair Lawn, NJ), ethoxylované sorbitan mono-, di- a/nebo tri-estery C_{12} až C_{18} mastných kyselin s průměrným stupněm ethoxylace od asi 2 do asi 20, lépe pak od 2 do 10, jako je TWEEN 60 (sorbitan estery stearové kyseliny s průměrným stupněm ethoxylace okolo 20) a TWEEN 61 (sorbitan estery stearové kyseliny s průměrným stupněm ethoxylace okolo 4) a kondenzační produkty alifatických alkoholů obsahující od 1 do 54 molů ethylen oxidu. Alkylový řetězec

alifatického alkoholu je obvykle lineární a obsahuje od 8 do asi 22 uhlíkových atomů. Vhodné jsou i kondenzační produkty alkoholů s alkylovou skupinou obsahující od asi 11 do 22 uhlíků a asi 2 až 30 molů ethylen oxidu na mol alkoholu. Příkladem těchto ethoxylovaných alkoholů mohou být kondenzační produkty myristyl alkoholu obsahující od 7 molů ethylen oxidu na mol alkoholu, kondenzační produkty kokosového alkoholu (směs vysokých alkoholů s alkylovými řetězci o délce od 10 do 14 uhlíkových atomů) obsahující od 6 molů ethylen oxidu na mol alkoholu. Je řada vhodných ethoxylovaných alkoholů, které jsou komerčně dostupné, jako je např. TERGITOL 15-S-9 (kondenzační produkt C_{11} až C_{15} lineárních alkoholů obsahující 9 molů ethylen oxidu), prodáváný od Union Carbide Corporation, KYRO EOB (kondenzační produkt C_{13} až C_{15} lineárních alkoholů obsahující 9 molů ethylen oxidu), prodáváný od Procter & Gamble Co., jako NEODOL označovaná řada povrchově aktivních látek od Shell Chemical Co., konkrétně pak NEODOL 25-12 (kondenzační produkt C_{12} až C_{15} lineárních alkoholů obsahující 12 molů ethylen oxidu) a NEODOL 23-6,5T (kondenzační produkt C_{12} až C_{13} lineárních alkoholů obsahující 6,5 molů ethylen oxidu, který byl destilován a tak byly odstraněny některé příměsi) a hlavně jako PLURFAC označovaná řada povrchově aktivních látek od BASF Corp., konkrétně PLURFAC A-38 (kondenzační produkt C_{18} lineárních alkoholů obsahující 27 molů ethylen oxidu). Některé povrchově aktivní látky, typu ethoxylovaných alkoholů jako je NEODOL 25-12, mohou mít také funkci alkylethoxylovaných změkčovadel. Jiné příklady vhodných povrchově aktivních látek na bázi ethoxylovaných alkoholů, jako jsou ICI's třída Brij surfaktantů a jejich směsí, kde Brij 72 (steareth-2) a Brij 76 (steareth-10) jsou nejvhodnější. Také směsi ethoxylovaných cetyl alkoholů a stearyl alkoholů na stupeň ethoxylace mezi 10 a 20, mohou být použity jako hydrofilní povrchově aktivní látky.

Jiným příkladem povrchově aktivní látky použitelné v navrhovaném vynálezu je Aerosol OT, dioctylester sírany kyseliny sulfosukcinové prodáváný American Cyanamid Company.

Dalším typem vhodné povrchově aktivní látky pro použití v prostředcích péče o pokožku podle navrhovaného vynálezu jsou silikonové kopolymery jako je General Electric SF 1188 (kopolymer polydimethylsiloxanu a polyoxyalkylenetheru) a General Electric SF 1228 (silikonový polyethyl kopolymer). Tyto silikonové povrchově aktivní látky mohou být použity i v kombinaci s jinými povrchově aktivními látkami uvedenými výše, jako jsou ethoxylované alkoholy. Povrchově aktivní látky na bázi silikonu jsou efektivní při koncentracích tak nízkých jako je např. 0,1 %, lépe pak 0,25 % až asi 1 % celkové hmotnosti prostředku.

Pokud má být prostředek hydrofilní, je potřeba použít takové množství hydrofilní povrchově aktivní látky která zvýší smáčitenost prostředku na požadovanou úroveň a závisí na hodnotě HLB imobilizačního agens, pokud je použito, na hodnotě HLB povrchově aktivní látky a dalších

faktorech. Prostředek může obsahovat od asi 0,1 % do asi 50 % hydrofilní povrchově aktivní látky pokud je potřeba zvýšit smáčitelnost prostředku. Vhodnější ale je aby prostředek obsahoval od 1 % do 25 % a nejlépe od 10 % do 20 % hydrofilní povrchově aktivní látky pro zvýšení smáčitelnosti prostředku podle navrhovaného vynálezu.

Prostředky péče o pokožku a prostředky podle navrhovaného vynálezu mohou obsahovat i jiné složky obvykle přítomné v krémech, mastech, olejích, zásypech, suspenzích a podobně. Jedná se o vodu, látky upravující viskozitu, parfemační činidla, desinfekční antibakteriální složky, antivirová agens, vitamíny, farmaceutika, deodoranty, projasňovače, stahovadla, rozpouštědla, ochranné složky a podobně. Navíc je možné přidat stabilizátor, který prodlouží účinkování prostředku, jako jsou deriváty celulózy, proteiny a lecitin. Všechny tyto materiály jsou dobře známé v současném stavu techniky jako aditiva těchto prostředků a mohou být použity v obvyklé koncentraci.

Pokud jsou použity prostředky podle navrhovaného vynálezu na vodní bázi, může být třeba použít ochrannou složku. Vhodné ochranné složky jsou například propylparaben, methylparaben, benzylalkohol, benzylalkonium, BHT, nebo kyseliny jako jsou kyselina citronová, tartarová, maleová, mléčná, benzoová, salicylová a podobně. Vhodné látky zvyšující viskozitu jsou látky výše popsané jako efektivní imobilizační agens. Další použitelné látky jsou např. alkylgalaktomanan, křemík, talek, křemičitan hořečnatý, sorbitol, koloidní silikondioxid, křemičitan hořečnatu hlinitý, stearát zinečnatý, alkohol z vlněného vosku, sorbiton, sesquioleát, cetyl hydroxyethylcelulóza a jiné modifikované celulózy. Vhodnými rozpouštědly jsou například propylen glykol, glycerin, cyklomethikon, polyethylen glykoly, hexalenglykol, diol a polyhydroxylovaná rozpouštědla. Vhodnými vitamíny jsou A, D-3, E, B-5 a E acétát.

Transportní systémy

Látky podle navrhovaného vynálezu nebo prostředky které je obsahují mohou být naneseny na absorpční vložce v nějakém transportním systému dobře známém v současném stavu techniky, který zajistí kontakt inhibitoru s hmotou výkalů tak aby inhiboval enzymovou aktivitu a/nebo zajistil přenos látek nebo prostředků podle navrhovaného vynálezu na pokožku uživatele vložky, tak aby ho ochraňoval proti podráždění fekálními enzymy v místě kontaktu výkalů s pokožkou. Transportní systém může být složkou části nebo částí vložky. Tyto transportní systémy se rozdělují na takové, které doručují transportovanou látku čistou a ty které ji doručují z vehikula (prostředku).

Transportní systémy mohou být rozmáčknutelné nebo rozpustné mikrokapsule nebo „bublíny“ obsahující látky nebo prostředky podle navrhovaného vynálezu. Tyto transportní systémy mohou

obsahovat látky nebo prostředky obsahující látky podle navrhovaného vynálezu v jiné než aktivní formě a aktivovány jsou až v přítomnosti vlhkosti díky přítomné moči a nebo jiným tělesným odpadům. Tyto transportní systémy jsou známe každému odborníkovi v současném stavu techniky.

Transportní systémy mohou také přenášet látku nebo prostředek jako strukturní složku některé strukturní jednotky vložky. Například, látky či prostředky podle navrhovaného vynálezu mohou být inkorporovány přímo pomocí známých technik na povrch nebo do vnitřní struktury vrchní vrstvy, na zadní stranu a/nebo do absorpčního jádra, nebo i jiných složek vložky během její výroby, jako je např. graftová nebo radikální polymerizační technika. Látky které jsou ve formě prášku, mohou být na povrch vložky nanесeny pomocí napařovacích technik a navázány pomocí vodíkových vazeb, které se rozpadnou jakmile povrch zvlhne a tím látku uvolní. Bez ohledu na použitý transportní systém, látky podle navrhovaného vynálezu mohou změnit pozici, tzn. že mohou být např. odplaveny močí do jiných oblastí vložky.

Látky a prostředky podle navrhovaného vynálezu jsou pak aplikovány po použití vložky, kdy alespoň část z nich je přenesena z vložky na pokožku uživatele. Prostředek podle navrhovaného vynálezu je tak aplikován přímo na jedno nebo několik míst na těle uživatele, nebo je aplikován na alternativní lokace a to tak aby byl k dispozici pro přenos na jedno nebo více míst za přispění uživatele. (Např. materiály umístěné pod povrchem kontaktního místa, enkapsulované prostředky apod.). Vhodnými způsoby použití látek nebo prostředků je rozstříkávání, otištění (flexografický otisk), pokrytí (např. kontaktní pokrytí, rytinové pokrytí), protlačení nebo kombinace těchto technik, např. rozstříkávání prostředku pro péči o pokožku na rotující povrch, což dopraví prostředek na požadované místo ve vložce. Prostředek obsahující látky podle navrhovaného vynálezu může být také aplikován jako pevný materiál, pomocí celé řady technik, jako je například vytlačování. Minimální množství látek nebo prostředků obsahujících látku podle navrhovaného vynálezu, které je potřeba aplikovat na pokožku uživatele, je takové množství, které zajistí dostatečný terapeutický, ochranný a/nebo hojivý efekt, jakmile je na místo určené dopraven prostředek podle navrhovaného vynálezu. Použité množství látek a prostředku podle navrhovaného vynálezu závisí na různých faktorech, jako je typ vložky, relativní plocha vložky která má být ošetřena prostředkem a podobně. Doručení efektivního množství látek podle navrhovaného vynálezu na pokožku pomocí vložky za daný časový úsek, efektivní množství aplikovaného nebo přesunutého prostředku na jedno nebo více míst na pokožce uživatele, závisí ze všeho nejvíc na použitém prostředku. Množství prostředku podle navrhovaného vynálezu na místě kontaktu s pokožkou uživatele by mělo být v rozsahu od $0,05 \text{ mg/in}^2$ ($0,0078 \text{ mg/cm}^2$) do asi 80 mg/in^2 (12 mg/cm^2), lépe pak od 1 mg/in^2 ($0,16 \text{ mg/cm}^2$) do

asi 40 mg/in^2 (6 mg/cm^2), ještě lépe od 4 mg/in^2 ($0,6 \text{ mg/cm}^2$) do asi 26 mg/in^2 (4 mg/cm^2). Tyto hodnoty jsou však pouze ilustrační a každý odborník v oboru chápe, že typ prostředku jaké určujícím parametrem diktující koncentraci, a že je třeba aplikovat dostatečné množství látek a ideální množství je potřeba otestovat specifickými testy.

Jelikož prostředek je v podstatě fixován na povrch, je potřeba relativně nízké množství prostředku pro doručení efektivního množství látky. Možnost použít malých množství pro dosažení přínosu pro pokožku, je dáno faktem, že prostředek je aplikován nepřetržitě a automaticky jak je vložka používána. Jak je uvedeno, možnost použít relativně nízké množství prostředku pro péči o pokožku, umožňuje povrchové vrstvě vložky udržet si potřebné charakteristiky co se prostupu vody týče.

Prostředek může být nanesen na vložku v jakémkoliv bodě výroby. Například je možné aplikovat prostředek na hotovou vložku, těsně před zabalením. Prostředek může být také aplikován na požadovanou část (např. vrchní díl, boky, strany, střed atd.) při výrobě, nebo dodavatelem materiálu, před tím, než je kompletována s jinými částmi tak aby vznikl požadovaný výrobek. Prostředek může být nanesen na jiná místa s tím, že do potřebných oblastí bude později zanesen během používání.

Prostředek je na vložku obvykle aplikován v roztavené formě. Jelikož v nejvhodnějších variantách mají prostředky mnohem vyšší teplotu tání, než je pokojová teplota. Prostředek je obvykle zahříván na teplotu v rozsahu od 35°C do 150°C , lépe pak od asi 40°C do asi 100°C , před tím, než je aplikován na vložku. Látky podle navrhovaného vynálezu mohou být do prostředky přidány před a nebo po zahřívání. Jakmile je prostředek nanesen na vložku, je ochlazen a ponechán ztuhnout. Aplikační proces musí být přizpůsoben správnému tuhnutí prostředku.

Nejvhodnějším způsobem nanesení prostředku na vložku je rozstřikováním, kontaktním pokrytím, rytinovým pokrytím, vytlačovací pokrývací technikou a podobně. Jednou z technik je kontaktní pokrytí vrchní strany vložky prostředkem poté je vložka zkompletována s ostatními částmi produktu.

PŘÍKLAD C: Příprava absorpční vložky s vrchní stranou pokrytou prostředkem podle navrhovaného vynálezu

A. Příprava prostředku: prostředek (prostředek A) je připraven smísením následujících roztavených (nebo kapalných) složek dohromady: petrolát (jako White Protopet® od Witco Corp., Greenwich, CT), stearyl alkohol (jako CO1897 od The Procter & Gambler Company, Cincinnati, OH), aloe extrakt (Veragel Lipoid in Kaydol od Madis Botanicals, Inc., South

Hackensack, NJ), a látka podle příkladu 5 uvedeného výše. Množství jednotlivých složek v procentech je uvedeno v tabulce:

Složka	% hmotnosti
Petrolát	52,2
Stearyl alkohol	36,9
Aloe	0,9
Látka podle příkladu 5	10,0

B. Příprava vložky obsahující prostředek kontaktním pokrytím: prostředek A je přenesen do reakční nádoby vyhřáté na teplotu 170 °F. Prostředek je poté následně aplikován pomocí kontaktního aplikátoru (za použití např. Meltex EP45 adhezivního taveninového aplikátoru s pěti otvory na aplikační hlavici, pracujícím při 170 °F) na povrch vložky (komerčně dostupné jako dětská plenka Pampers® Premium velikost 4, od The Procter & Gambler Company, Cincinnati, OH) v pruhovém paternu přičemž pruhy jdou po délce plenky. Je nanášeno 5 pruhů a každý měří 0,25 palců na šířku a 11,75 palce dlouhý a bylo podáno 1,19 mg/cm². mezera mezi pruhy byla 0,31 palce.

PŘÍKLAD D: Způsob zlepšení zdraví pokožky

Dítě vážící 20 liber, které vykazovalo typické příznaky opruzenin, bylo přebalováno po dobu 21 dní plenkami podle příkladu C. Plenky mu byly obměňovány jako obvykle. (obvykle jsou plenky měněny každé 3 až 4 hodiny během dne a jedou je dítě přebaleno těsně před spaním). Nebyly podávány žádné ochranné kožní zvlhčovací produkty, během této doby. Po 21 dnech byl výskyt opruzenin u děťátka značně potlačen.

PŘÍKLAD E: Způsob zlepšení zdraví pokožky

Dospělý člověk trpící pomočováním vážící 165 liber používající absorpční vložky a nepřetržitě trpící slabým kožním podrážděním, používal absorpční vložky stejné jako plenky dítěte podle příkladu C po dobu pěti dní. Své vložky si vyměňoval jak bylo obvyklé. Po tuto dobu mu nebyly podávány žádné další ochranné a zvlhčovací prostředky. Po pěti dnech byl výskyt podráždění na pokožce značně potlačen nebo dokonce vymizel.

PŘÍKLAD F: Způsob zlepšení zdraví pokožky

Dítě vážící 20 liber, které bez příznaků opruzenin se zánětem středního ucha a s předepsanou léčbou antibiotiky. Ze zkušeností s obvyklými neléčenými opruzeninami, předpokládal ošetřovatel, že dítě bude během léčby trpět opruzeninami z uvolnění stolice. Během léčby antibiotiky byly dítěti aplikovány plenky podle příkladu C. Po tuto dobu mu nebyly mu podávány žádné další ochranné a zvlhčovací prostředky. Během léčby antibiotiky se u dítěte nevyvinuly žádné příznaky opruzenin.

Použití prostředku podle navrhovaného vynálezu v prostředcích osobní péče

Látky a prostředky zde popisované mohou také být použity v kožních aplikacích, které jsou vhodné pro léčbu s inhibitory enzymů, konkrétně za přítomnosti proteolických a lipolytických enzymů. Tyto prostředky obsahují efektivní a bezpečné množství látek podle navrhovaného vynálezu a obvyklého nosiče těchto látek.

Látky podle navrhovaného vynálezu mohou být použity v nanositelných i v omyvatelných prostředcích proti akné, obličejových mlékách a kondicionérech, sprchových gelech, pěnivých i nepěnivých obličejových přípravcích, kosmetice, tělových olejích, krémových zvlhčovačích a kosmetických přípravcích. Nejdůležitějším přípravkem jsou však prostředky proti akné. Tyto produkty jsou vyráběné podle standardních postupů za použitá standardních substrátů známých v současném stavu techniky. Pokud jsou použity v prostředcích osobní péče látky podle navrhovaného vynálezu (inhibitory enzymů) jsou obvykle použitelné v množství vyšším než 0,001 %, lépe pak vyšším než 0,01 % a nejlépe pak vyšším než 0,1 % a nižším než 20 %, lépe pak než 10 % a nejlépe 5 %. Nelimitující příklady prostředků osobní péče jsou uvedeny jako reference níže, kde mohou být dodány látky podle navrhovaného vynálezu aby bylo dosaženo požadovaného inhibičního efektu:

Prostředky pro čištění pokožky: US patent 5 641 479, Linares et al., podáno 24. června, 1997; US patent 5 599 549 Wivell et al., podáno 4. února, 1997; US patent 5 585 104, Ha et al., podáno 17. prosince, 1996; US patent 5 540 852, Kefauver et al., podáno 30. června, 1996; a US patent 5 510 050, Dunbar et al., podáno 23. dubna, 1996.

Obličejové prostředky proti akné: US patent 5 612 324, Guang Lin et al., podáno 18. dubna, 1997; US patent 5 587 176, Warren et al., podáno 24. prosince, 1996; US patent 5 549 888, Venkateswaran, podáno 27. srpna, 1996 a US patent 5 470 884, Corless et al., podáno 28. listopadu, 1995.

Sprchové gely: US patent 5 650 384, Gordon et al., podáno 22. června, 1997; a US patent 5 607 678, Moore et al., podáno 4. března, 1997.



Kosmetika: US patent 5 641 493, Date et al., podáno 24 června, 1997; US patent 5 605 894, Blank et al., podáno 25 února, 1997, US patent 5 585 090, Yoshioka et al., podáno 17 prosince, 1996.

Oleje na ruce, obličej a tělo: US patent 4 939 179, Cheney et al., podáno 3. června, 1990; a US patent 5 607 980, McAtee et al., podáno 4. března, 1997.

Kosmetické a čistící kapesníčky: US patent 4 045 364, Richter et al., podáno 30. srpna, 1977; evropská patentová přihláška EP 0 619 074, Touchet et al., podáno 12. října, 1994; US patent 4 975 217, Brown-Skrobot et al., podáno 4. prosince, 1990; US patent 5 043 155, Puchalski et al., podáno 27. srpna, 1991; a US patent 5 648 083, Blieszner et al., podáno 15. června, 1997.

Použití látek podle navrhovaného vynálezu pro farmaceutické prostředky

Látku podle navrhovaného vynálezu mohou být také použity pro léčbu některých poruch, jako je třeba obezita. Inhibitory lipáz jsou, jak bylo prokázáno, použitelné pro léčbu obezity, neboť inhibují funkci lipáz ve střevě, viz US patent 5 643 874 Bremer et al., 1.6.1997. Z toho vyplývá, že i látky podle navrhovaného vynálezu jsou použitelné pro takovou léčbu. Přínosem látek podle navrhovaného vynálezu je snížená absorpce látek ve střevě neboť je zabráněno jejich rozkladu.

Kromě obezity je pomocí látek podle navrhovaného vynálezu možno léčit či preventovat i celou další řadu poruch a chorob, včetně těch které jsou spojené s obezitou, např: diabetes, vysoký krevní tlak, hyperlipidemii a syndrom rezistence k inzulinu. Látky podle navrhovaného vynálezu mohou být také použity pro léčbu zánětů dásní a jako antikoncepce.

Látky podle navrhovaného vynálezu mohou mít tedy různé lékové formy určené pro léčení a prevenci výše uvedených poruch a chorob. Pro přípravu různých lékových forem byly použity obvyklé postupy jak je uvedeno v Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1990).

Kromě aktivní složky – látky podle navrhovaného vynálezu, obsahuje prostředek ještě farmaceuticky přijatelný nosič. Termín „farmaceuticky přijatelný nosič“, jak je zde používán popisuje jednu nebo více kompatibilních pevných nebo kapalných plnidel, ředidel nebo enkapsulačních substancí, která jsou použitelná pro aplikaci savcům. Termín „kompatibilní“, popisuje látku které jsou mísitelné s látkami podle navrhovaného vynálezu a navzájem a to takovým způsobem, že nedochází k žádným interakcím, které by podstatně omezili farmaceutický efekt prostředku za obvyklých podmínek. Farmaceuticky přijatelné nosiče musí mít samozřejmě dostatečnou čistotu a dostatečně nízkou toxicitu, tak aby bylo možno je aplikovat zvířatům, zejména savcům.

Látky podle navrhovaného vynálezu mohou mít jakoukoliv lékovou formu vhodnou pro orální, rektální, povrchové, nasální, okulární a parenterální podání. V závislosti na požadované cestě aplikace je třeba zvolit příslušný farmaceuticky přijatelný nosič dobře známý v současném stavu techniky. Může se jednat o pevné nebo kapalné plnidlo, ředidlo, povrchově aktivní látku a enkapsulační substance. Mohou být také použity farmaceuticky aktivní materiály, které neovlivňují inhibiční aktivitu látek podle navrhovaného vynálezu. Množství použitého nosiče ve spojení s efektivním množstvím aktivních složek dává dohromady dávku nezbytnou pro aplikaci v jednom podání. Způsoby a prostředky pro výrobu lékových forem použitelných v navrhovaném vynálezu jsou popsány v následujících citacích: Modern Pharmaceutics, kapitoly 9 a 10, Banker & Rhodes, eds. (1979), Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981) a Anse, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2 vydání (1976).

Příkladem látek, které mohou sloužit jako farmaceuticky přijatelný nosič jsou cukry, jako laktóza, glukóza a sacharóza, škroby, jako jsou kukuřičný škrob a bramborový škrob, celulóza a její deriváty jako jsou karboxymethylcelulóza sodná, ethyl celulóza methyl celulóza, práškový tragacanth, slad, želatina, mastek, pevné lubrikanty, jako je kyselina stearová a stearát hořečnatý, síran vápenatý, rostlinné oleje, jako je arašidový olej, olej ze semen bavlny, sezamový olej, olivový olej, kukuřičný olej a olej z theobromy, polyoly, jako je propylenglykol, glycerin, sorbitol, manitol a polypropylenglykol, alginát, emulzifikátory jako jsou TWWENy, zvlhčovačla jako je laurylsulfát sodný, barviva, parfemační činidla, tabletizační látky, stabilizátory, antioxidanty, ochranné složky, voda bez pyrogenů, izotonické roztoky a roztoky fosfátového pufru.

Volba farmaceuticky přijatelného nosiče, který má být použit v kombinaci s látkami podle navrhovaného vynálezu, závisí na typu látky a požadovaném způsobu aplikace.

Vhodnými farmaceuticky přijatelnými nosiči pro systémovou aplikaci jsou cukry, škroby, celulóza a její deriváty, slad, želatina, mastek, síran vápenatý, rostlinné oleje, syntetické oleje, polyoly, alginát, emulzifikátory, voda bez pyrogenů, izotonické roztoky a roztoky fosfátového pufru. Nejvhodnějšími farmaceuticky přijatelnými nosiči pro parenterální aplikaci jsou propylenglykol, ethyloléat, pyrrolidon, ethanol a sezamový olej. Je vhodné aby farmaceuticky přijatelný nosič byl přítomen v prostředku pro parenterální aplikaci v množství alespoň 90 % celkové hmotnosti prostředku.

Pro orální aplikaci je možno použít různé lékové formy, jako jsou tablety, kapsule, granule a hrubý prášek. Tyto lékové formy obsahují bezpečné a efektivní množství látek podle navrhovaného vynálezu, obvykle alespoň 5 %, lépe pak od asi 25 % do 50 % látek podle obecného vzorce I. Tablety mohou být slisované, rozmělněné, potahované cukrem, tenkým

filmem, nebo mnohonásobně stlačené, obsahující vazebné složky, lubrikanty, ředidla, dizintegrační agens, barviva, chuťové přísady, látky usnadňující rozpouštění a tavící přísady. Kapalně formy určené pro orální aplikaci jsou např. roztoky, emulze, suspenze, roztoky a/nebo emulze v nešumivých tabletách, šumivé tablety a obsahují vhodná rozpouštědla, ochranné složky, emulzifikátory, ředidla, sladidla, tavící přísady, barviva a dochucovadla.

Farmaceuticky přijatelnými nosiči vhodnými pro přípravu lékových forem určených pro perorální aplikaci jsou dobře známé v současném stavu techniky. Tablety obvykle obsahují konvenční farmaceuticky přijatelné adjuvans, jako inertní ředidlo, jako je uhličitán vápenatý, uhličitán sodný, manitol, laktóza a celulóza, vazebné složky jako jsou škrob, želatina a sacharóza, dizintegranty jako jsou škrob, alginát a kroskarmelóza, lubrikanty jako jsou stearat hořečnatý, kyselina stearová a mastek. Látky zlepšující polykatelnost, jako jsou silikondioxid. Barviva jako jsou FD&C dyes, které mohou být přidány. Sladidla a dochucovadla, jako jsou aspartam, sacharin, menthol, pepermint a ovocné chutě, které jsou použitelné jako adjuvans u žvýkacích tablet. Kapsule obvykle obsahují jedno nebo více pevných ředidel uvedených výše. Volba nosiče je závislá na chuťových požadavcích, ceně, stabilitě, které nejsou kritické pro vlastnosti prostředku podle navrhovaného vynálezu a mohou být libovolně modifikovány každým odborníkem v oboru.

Prostředky určené pro perorální aplikaci také představují roztoky, emulze a suspenze a podobně. Farmaceuticky přijatelné nosiče vhodné pro tyto formy jsou dobře známé v současném stavu techniky. Obvyklým nosičem je sirup, elixír, emulze a suspenze, jako jsou ethanol, glycerol, propylenglykol, polyethylenglykol, kapalná sacharóza, sorbitol a voda. Pro suspenze jsou typickými agens methylcelulóza, karboxymethylcelulóza sodná, AVICEL RC-591, tragacanth a alginát sodný. Obvyklými zvlhčovadly jsou lecitin a polysorbát 80, obvyklými ochrannými látkami jsou methylparaben a benzoát sodný. Perorální lékové formy také mohou obsahovat takové složky jako jsou sladidla, dochucovadla a barviva, jak byly popsány výše. Tyto prostředky mohou být také potažené konvenčními technikami, většinou pH nebo časově závislým potažením, tak že aktivní látka podle navrhovaného vynálezu je uvolněna v gastrointestinálním traktu jedince na požadovaném místě, nebo v různých časových úsecích čímž je zvýšen její efekt. Tyto lékové formy mohou být např.: celulóza acetátftalát, polyvinylacetátftalát, hydroxypropylmethylcelulózaftalát, ethylcelulóza, Eudragit, vosky a šelak. Jiné prostředky použitelné pro systémovou aplikaci látek podle navrhovaného vynálezu, jsou prostředky určené pro podjazykovou, ústní a nosní lékovou formu. Tyto prostředky obvykle obsahují jedno nebo několik rozpustných plnidel, jako je sacharóza, sorbitol a manitol a složky jako akacia, mikrokrytalická celulóza, karboxymethylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza.

Je také možno přidat další látky, usnadňující spolknutí, zvlhčovačla, sladidla, barviva, antioxidanty a dochucovačla.

Prostředky podle navrhovaného vynálezu mohou také obsahovat jiné aktivní složky.

Způsoby aplikace:

Látky a prostředky podle navrhovaného vynálezu mohou být podávány povrchově nebo systémově. Systémová aplikace je způsob aplikace prostředků podle navrhovaného vynálezu do tkání těla pacienta např: intarartikulárně, intrathekálně, epidurálně, intramuskulárně, transdermálně, intarvenózně, intraperitoneálně, podkožně, podjazykově, rektálně nebo orálně. Pokud jsou použity jako farmaceutický prostředek, je vhodné aby byly látky podle navrhovaného vynálezu podány orálně.

Konkrétní dávka podané látky, stejně jako trvání léčby a její forma, jestli je látka podávána povrchově nebo systémově, jsou navzájem závislé. Dávka a způsob léčby také závisí na takových faktorech jako je druh podané látky, indikace léčby, inhibiční aktivita látky, vlastnosti léčeného subjektu, jako je váha, léčebný režim a přítomnost eventuálních postranních efektů.

Obvykle se jedná o 5 až 3000 mg, spíše však 5 až 1000 mg a nejspíše 10 až 100 mg látek podle navrhovaného vynálezu, přičemž se jedná o denní dávku při systémové aplikaci. Je jasné že tyto dávky jsou zde uváděny pouze jako příklad a že denní dávka může být upravena v závislosti na výše uvedených hodnotách.

Pro lokální poruchy je upřednostňována povrchová aplikace. Pro léčbu kožních zánětů, je prostředek aplikován povrchově, ve formě gelu nebo pasty, masti nebo oleje, Způsob léčby tedy závisí na povaze poruchy a použití patřičných lékových forem závisí na současném stavu techniky.

U všech výše uvedených možností může být látka podle navrhovaného vynálezu aplikována sama o sobě, nebo jako směs a prostředek může obsahovat další aktivní složky nebo nosiče v závislosti na indikaci.

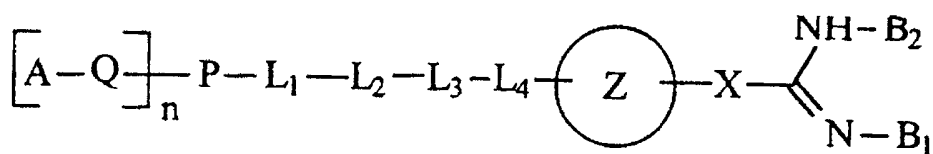
PŘÍKLAD G:

Tablety určené pro orální aplikaci podle navrhovaného vynálezu obsahující

Složka	množství
látka podle příkladu 3	10 mg
laktóza	120 mg
kukuřičný škrob	70 mg
mastek	4 mg
stearát hořečnatý	1 mg

Další látky podle navrhovaného vynálezu mohou být také použity s v podstatě stejným výsledkem.

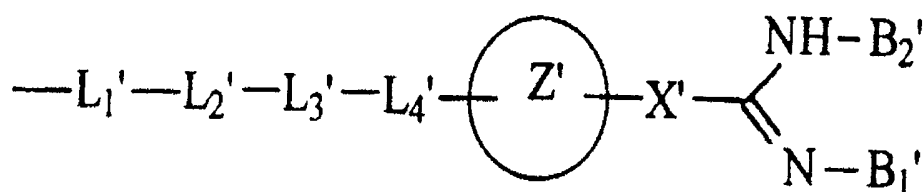
1. Sloučenina podle obecného vzorce:



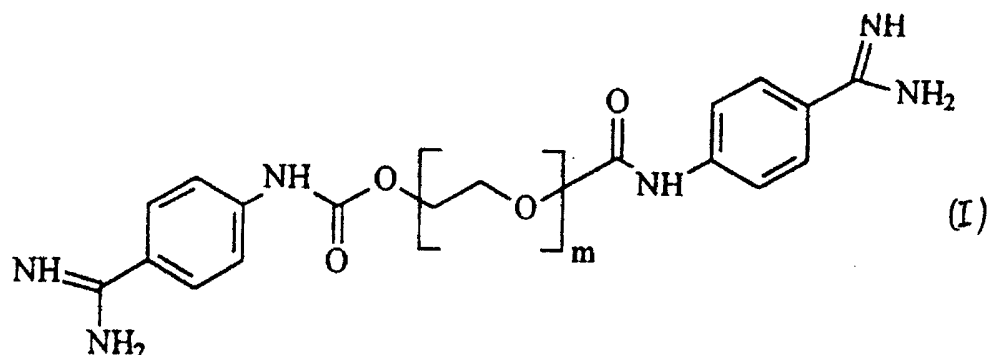
a její tautomery, přijatelné soli a biohydrolizovatelné amidy, estery a imidy přičemž:

- (a) B_1 představuje vodík, methyl, ethyl, propyl, methylenovou skupinu připojenou na B_2 prostřednictvím jednoduché kovalentní vazby, tak aby B_1 a B_2 vytvořily pětičlenný kruh a methylenová skupina připojená na B_2 prostřednictvím jiné methylenové skupiny, tak aby B_1 a B_2 vytvořily šestičlenný cyklus,
- (b) B_2 představuje vodík, methyl, ethyl, propyl, methylenovou skupinu připojenou na B_1 prostřednictvím jednoduché kovalentní vazby, tak aby B_1 a B_2 vytvořily pětičlenný kruh a methylenová skupina připojená na B_1 prostřednictvím jiné methylenové skupiny, tak aby B_1 a B_2 vytvořily šestičlenný cyklus,
- (c) X představuje buď prázdnou pozici, nebo $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$,
- (d) Z je aromatický, substituovaný nebo nesubstituovaný monocyklický nebo polycyklický, karbocyklický nebo heterocyklický kruh,
- (e) L_1 , L_2 a L_3 jsou nezávisle prázdná pozice, nebo $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CF}_2-$, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^1-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{R}^6-$, $-\text{O}-\text{R}^7-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^8-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{R}^9-$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}^{10}-$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{11}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{R}^{12})-\text{N}(\text{R}^{13})-\text{Y}-$, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} jsou nezávisle alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, alkylamino, chráněná alkylamino, arylamino, chráněná arylamino, arylalkylamino, chráněná arylalkylamino skupina, a kde R^{12} je vodík, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, alkylamino, chráněná alkylamino, arylamino, chráněná arylamino, arylalkylamino, chráněná arylalkylamino skupina, a $-\text{AA}$ kde $-\text{AA}$ je aminokyselinový postranní řetězec a R^{13} je vodík a R^{12} a R^{13} dohromady tvoří monocyklický nebo polycyklický heterocyklický kruh s dusíkem na který je R^{13} navázán a kde Y je prázdná pozice, nebo $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{R}^{14})-\text{N}(\text{R}^{15})-$ kde R^{14} je vodík, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, alkylamino, chráněná alkylamino, arylamino, chráněná arylamino, arylalkylamino, chráněná arylalkylamino skupina, a $-\text{AA}$ kde $-\text{AA}$ je aminokyselinový postranní řetězec a R^{15} je vodík a R^{14} a R^{15} dohromady tvoří další monocyklický nebo polycyklický heterocyklický kruh s dusíkem na který je R^{15} navázán.

- (f) L_4 je prázdná pozice, nebo $-C(O)-$,
 (g) P je poly(alkylenoxid) polymer obsahující lineární poly(alkylenoxid), větvený poly(alkylenoxid), hvězdicovitý poly(alkylenoxid),
 (h) N je v intervalu od 1 do asi 100
 (i) Q je prázdná pozice, nebo $-O-$,
 (j) A je prázdná pozice, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, Z' , kde Z' je nasycený, nenasycený nebo aromatický monocyklický nebo polycyklický karbocyklický či heterocyklický kruh, $-C(O)-Z'$, $-C(O)-R^{15}-CF_3$, kde R^{15} je prázdná pozice nebo alkyl a kde L_1' , L_2' , L_3' ,

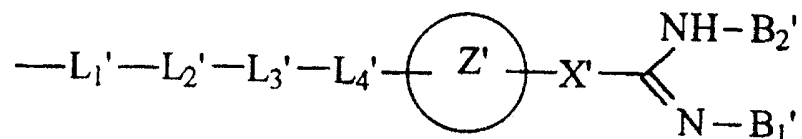


Z' , X' , B_1' a B_2' jsou stejné jak bylo definováno pro L_1 , L_2 , L_3 , Z , X , B_1 a B_2 ; přičemž látka nemá obecný vzorec I a obecný vzorec I je:



kde m je v intervalu od 3 do asi 500.

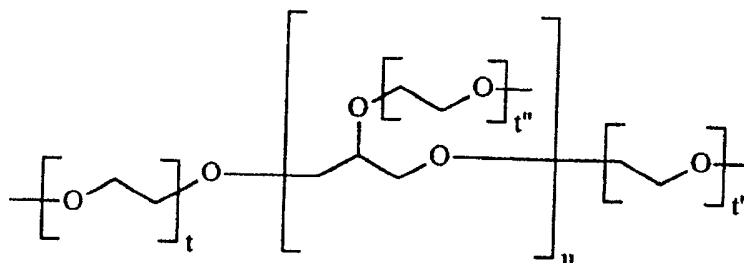
- Sloučenina podle nároku 1, kde B_1 a B_2 jsou nezávisle vodík, P je lineární poly(alkylenoxid) a n je 1.
- Sloučenina podle nároků 1 nebo 2, kde P je $[M]_m$ kde M je monomer ethylenoxidu, M je v intervalu od 5 do asi 1000 a Q je $-O-$.
- Sloučenina podle jakéhokoliv předcházejícího nároku, kde X je $-NH-$ a A je alkyl.
- Sloučenina podle nároku 1, kde Q je $-O-$ a A je:



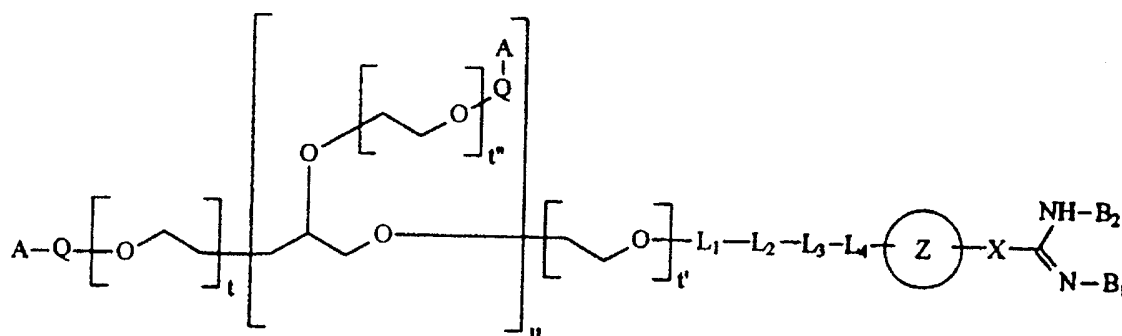
kde $L_1' = L_1$, $L_2' = L_2$, $L_3' = L_3$, $L_4' = L_4$, $Z' = Z$, $X' = X$, $B_1' = B_1$ a $B_2' = B_2$.

6. Sloučenina podle nároku 1, kde B_1 a B_2 jsou vodík a P je větvený poly(alkylenoxid).

7. Sloučenina podle nároku 6, kde P je:

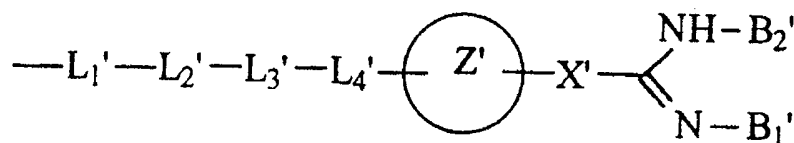


kde u je v intervalu od 1 do asi 10 a kde t'' je v intervalu od 4 do 990 a kde látka má tento obecný vzorec:



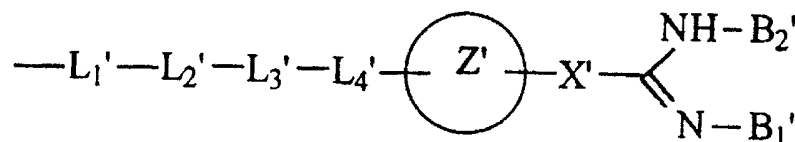
a kde n je $u+1$ a Q je prázdná pozice.

8. Sloučenina podle nároků 6 nebo 7, kde A je:



kde $L_1' = L_1$, $L_2' = L_2$, $L_3' = L_3$, $L_4' = L_4$, $Z' = Z$, $X' = X$, $B_1' = B_1$ a $B_2' = B_2$.

9. Sloučenina podle nároku 1, kde P je hvězdicovitý poly(ethylenoxid), kde Q je -O- a A je:



kde $L_1' = L_1$, $L_2' = L_2$, $L_3' = L_3$, $L_4' = L_4$, $Z' = Z$, $X' = X$, $B_1' = B_1$ a $B_2' = B_2$.

10. Prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje

- (I) látku podle jakéhokoliv předcházejícího nároku
- (II) nosič kterým je nosič obvyklý v prostředcích péče o pokožku, nosič obvyklý v prostředcích osobní péče a farmaceuticky přijatelný nosič.