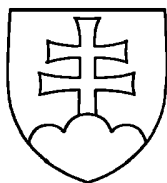


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1365-2000

- (22) Dátum podania prihlášky: 11.03.1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 09/041 196
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 12.03.1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 09.04.2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/US99/05314
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO 99/46316

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

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

(71) Prihlasovateľ: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, Cincinnati, OH, US;

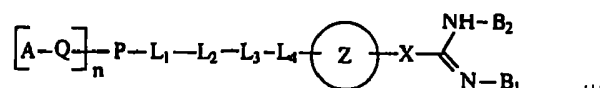
(72) Pôvodca vynálezu: McIver John McMillan, Cincinnati, OH, US;
Underiner Todd Laurence, Cincinnati, OH, US;
Bates Timothy, Cincinnati, OH, US;

(74) Zástupca: Patentservis Bratislava, a. s., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Zlúčeniny a prostriedky inhibujúce enzýmy**

(57) Anotácia:

Sú opísané zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich tautoméry, prijateľné soli a biohydrolyzovateľné amidy, estery a imidy, kde jednotlivé symboly majú definované významy v opise. Prostriedok na inhibíciu enzýmov obsahuje uvedené zlúčeniny v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom obvyklým v prostriedkoch starostlivosti o pokožku.



ZLÚČENINY A PROSTRIEDKY INHIBUJÚCE ENZÝMY

Oblasť techniky

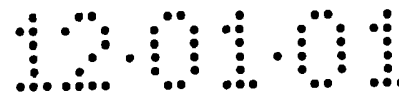
Látky, prostriedky a spôsoby podľa navrhovaného vynálezu sú široko použiteľné pri starostlivosti o zdravie, pokožku, ústnu dutinu a v prostriedkoch osobnej starostlivosti. Ďalej sú popisované látky, prostriedky a spôsoby použiteľné pri praní a čistení, umývaní drsných povrchov, udržiavaní trávnikov a záhrad a aplikácií týkajúcich sa poťahovania povrchov a aplikácií, kde použitie inhibítora enzýmu prináša zlepšenie parametrov.

Doterajší stav techniky

Navrhovaný vynález popisuje látky, inhibujúce enzýmy, ktoré sú zapojené do priebehu niektorých porúch zdravia, pokožky, vlasov a ústnej dutiny. Jedná sa najmä o enzýmy typu lipáz, serinových proteáz, metaloproteáz, cysteinových proteáz a asparátových proteáz. Konkrétnejšie sa môže jednať o lipázu, karboxypeptidázu A, chymotrypsín, elastázu, trypsín a leucinovú aminopeptidázu. Tieto látky sú použiteľné proti širokému spektru porúch, ako sú napríklad zapareniny, akné, periodontálna choroba a obezita. Tieto látky sú tiež použiteľné ako antikoncepcia a v systémoch pre smerovanie liečiv.

Zapareniny sú bežnou formou podráždenia a zápalu u detí na miestach pokrytých plienkou. Toto podráždenie je tiež označované ako plienková dermatitída alebo plienková vyrážka. Hoci sa najčastejšie vyskytuje u detí, táto porucha sa vyskytuje i u dospelých. U kohokoľvek trpiaceho poruchou vyprázdňovania do takej miery, že je nevyhnutné používať nejaký absorbent, môže dôjsť k vzniku tejto poruchy. Môže sa teda jednať o kohokoľvek, od novorodencov po najstarších jedincov a aj miera prejavu môže byť rôzna.

Zaparenina je porucha, pri ktorej v prvotných štádiách je zrejma kontaktná dermatitída. Podráždenie pokožky pri jednoduchej zaparenine je dôsledkom jej zvýšeného kontaktu s močom, výkalmi a/alebo oboma. Hoci je dobre známe, že výkaly vedú k prepuknutiu dermatitídy, konkrétna zložka alebo zložky moča a/alebo výkalov zodpovedné za podráždenie pokožky neboli doteraz uspokojivo identifikované. Medzi najčastejšie uvažované kandidáty spôsobujúce detské zapareniny patrí amoniak, enzýmy prítomné vo výkaloch, baktérie, bakteriálne produkty, pH moča, nadmerná hydratácia a *Candida albicans*.



Existuje priamy dôkaz, že proteolytické a lipolytické enzýmy prítomné vo výkaloch sú dôležité pre podráždenie pokožky a vypuknutie zápalu v týchto podmienkach a vzniku napr zapareniny. Vid' napr. Buckingham, US patent 4 556 560, 1985, Zimmerer, US patent 4 567 537, 1987, Berg et al, US patent 4 685 909, 1987m Jordan et al, US patent 4 842 593, 1989, Buckingham et al, "Ethiologic factors in Diaper Dermatitis The Role of Feces", Pediatric Dermatology, Vol 3, pp 107-112 (1986) a Anderson et al, "Fecal Enzymes in vivo Human Skin Irritation", Contact Dermatitis, Vol 30, pp 152-158 (1994). Tieto účinky sú navyše zrejmejšie, ak je prítomný moč a/alebo keď je pokožka zakrytá.

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 fekálna mikróflóra prispieva podstatne k proteolytickej aktivite ľudských výkalov, čo naznačuje, že množstvo bakteriálnych enzýmov vrátane proteáz, lipáz a iných esteráz môže napomáhať poškodeniu pokožky. Štúdie s inhibítormi vyvinutými pre inhibíciu enzymatickej aktivity rôznych tried proteáz ukazuje, že serínové proteázy, cysteinové proteázy a metaloproteázy sú najväčšou pravdepodobnosťou zodpovedné za proteolytickú aktivitu výkalov. Bohužiaľ konkrétny podiel rôznych typov enzýmov na poškodenie pokožky je z väčšej časti neznámy.

V súčasnej dobe sa používa niekoľko stratégií pre prevenciu a/alebo liečbu zaparenín. Zníženie hydratácie pokožky prostredníctvom častej výmeny plienok, práškov absorbujúcich vlhkosť, superabsorpčných materiálov a vylepšovanie priepustnosti plienok sú najobvyklejšími postupmi. Ďalším bežným postupom je použitie umelej bariéry. Typické je tiež použitie krému, masti, oleja alebo mlieka, ktoré bránia pred podráždením pokožky spôsobeným dráždivými zložkami výkalov alebo moča bez ohľadu na ich špecificitu. Bohužiaľ takéto použitie umelej bariéry, hoci môže zabrániť podráždeniu pokožky, môže byť dráždivé samo o sebe a môže byť esteticky neprijateľné.

Hoci sa zdá, že k prepuknutiu takejto poruchy ako je zaparenina je nutné množstvo faktorov, samotný priebeh poruchy bude spôsobený bežnými mechanizmami. Preukázalo sa napríklad, že produkcia cytokínov bunkami pokožky je bežnou reakciou na prítomnosť dráždivých látok alebo porušenie kožnej bariéry (status corneum). Na produkcii cytokínov sa podieľajú niektoré bunkové typy, najmä keratinocyty, čo sú bunky vyskytujúce sa priamo pod status corneum a sú pravdepodobne prvým cieľom podráždenia. Preukázalo sa, že keratinocyty produkujú množstvo rôznych cytokínov ako reakciu na podráždenie, vrátane protizápalových cytokínov ako je interleukin 1-alfa (IL-1 α). Tieto a ďalšie cytokíny indukujú kaskádu dejov,



ktoré môžu prípadne viesť k fyziologickým prejavom ako sú sčervenanie, vyrážka a kožná ulcerácia, ktoré sú spolu označované ako zapareniny.

Hoci boli už skôr popísané niektoré prostriedky určené pre liečbu zaparenín, ktoré obsahovali inhibítory aktivity fekálnych ureáz, lipáz a/alebo proteáz, dôležitosť aktívneho režimu, pre prevenciu počiatočných fáz cytokínovej reakcie u keratinocytov, vedúceho k zapalovej kaskáde, nebola nikdy popísaná. Konkrétne sa nevedelo, že fekálne enzýmy hrajú dôležitú úlohu v indukcii cytokínovej reakcie keratinocytov, a teda že inhibíciou fekálnych enzýmov je možné dosiahnuť špecifickejšiu prevenciu alebo liečbu zaparenín, než bolo uvedené predtým.

Látky, prostriedky a spôsoby podľa navrhovaného vynálezu prekonávajú vyššie uvedené komplikácie pomocou inhibície enzýmov, ktorá je popisovaná ako supera, pri uvedených podmienkach a vzniku kožných porúch a zápalu ako je napríklad zaparenina. Vynálezci prekvapivo zistili, že látky podľa navrhovaného vynálezu inhibujú enzýmy, ktoré sú zapojené v procesoch vedúcich k vzniku takých porúch ako sú zapareniny. Zistilo sa, že navrhované látky majú inhibičnú aktivitu proti proteolytickým a/alebo lipolytickým enzýmom a to vrátane enzýmov ako sú lipáza, karboxypeptidáza A, chymotripsín, elastáza, trypsín a/alebo leucín aminopeptidáza. Navrhované látky inhibujú aktivitu týchto enzýmov, a tým redukovávajú dráždivosť látok prítomných vo výkaloch.

Naviac sa prekvapivo zistilo, že látky podľa navrhovaného vynálezu sú v obmedzenom množstve schopné prenikať do pokožky, čo značne redukuje potenciál systémových vedľajších efektov. Látky podľa navrhovaného vynálezu sa teda môžu podávať povrchovo na pokožku prostredníctvom napríklad vnútornej strany detskej plienky, čo zaisťuje ich dostatočne tesný kontakt s pokožkou.

Naviac sa zistilo, že látky podľa navrhovaného vynálezu sú použiteľné i v iných prípadoch než pri liečbe alebo prevencii zaparenín. Tieto látky sú tiež použiteľné pre liečbu obezity, kedy sa môžu použiť ako inhibítory lipázy v čreve. Navrhované látky môžu teda vďaka svojej inhibičnej aktivite a polymérnej konjugovanej forme úplne bezpečné, čo sa týka ich obmedzenej absorpcie pre orálnu aplikáciu.

Naviac sa zistilo, že látky podľa navrhovaného vynálezu sú použiteľné i pre liečbu pokožky pri iných zápalových poruchách ako je napríklad akné. Z teórie je známe, že bakteriálne lipázy štiepia triglyceridy v podkožnom tuku na voľné mastné kyseliny, o ktorých je známe, že dráždia folikulárnu stenu. Inhibícia lipázy pomocou látok podľa navrhovaného vynálezu predchádza tvorbe týchto mastných kyselín a podráždeniu pokožky. Naviac inhibícia

bakteriálnych proteáz pomocou látok podľa navrhovaného vynálezu znižuje aj podráždenie folikulu, pretože tieto látky obsahujú poly(alkylénoxid) skupinu, ktorá zabezpečuje ich penetráciu do podkožného tuku

Hoci niektoré nepolymérne deriváty guanidínu a amidínu už boli popísané ako inhibitory proteáz ako je trypsin, chymotrypsín, plazmín, kalikreín, trombin a akrozin, látky podľa navrhovaného vynálezu ešte popísané neboli Vid' napr US patent číslo 5 622 984, Nkai et al , Európska patentová prihláška 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 Hoci v súčasnom stave techniky sa látky typu guanidino a aminino enzýmových inhibitorov bežne vyskytujú, o ich použití pre zmenšenie efektu alebo pre prevenciu zaparenín nie je doposiaľ zmienka

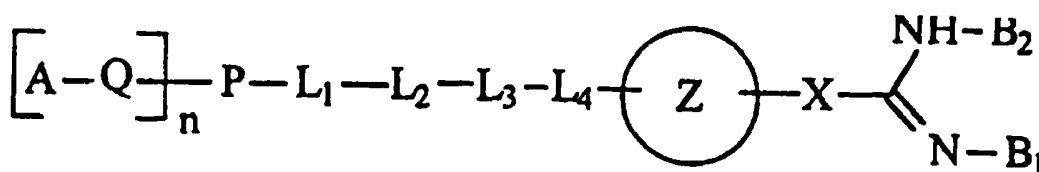
Ďalej je známe, že konjugáty polymérov s peptidmi, polypeptidmi a niektorými malými molekulami sú použiteľné v množstve rôznych aplikácií. Napríklad bol popísaný kopolymér aminokyselinových zvyškov alebo peptidových sekvencií s poly(alkylénoxidom), kde polymér je konjugovaný s farmaceuticky aktívnou látkou Tieto látky sa vyvinuli pre zvýšenie funkčnosti poly(alkylénoxidov) Vid' US patent číslo 5 455 027, Zalipsky et al., 1995 Iným príkladom je konjugácia taxolu s polymérom, konkrétne s poly(etylénoxidom). V tomto prípade je polymér použitý pre zvýšenie rozpustnosti vo vode, a teda použiteľnosti liečiva. Taxol je kontrolovane hydrolyzovaný z implantovaného gélu obsahujúceho konjugát Vid' US patent číslo 5 648 506, Desai et al., 1997 Ďalším príkladom je konjugát poly(etylénoxidu) s para-aminobenzimidínom, ktorý bol pripravený pre purifikáciu enzýmov afinitnou reakciou Francúzska patentová prihláška č. 2 252 351, Segard et al , 1973 a Takerkart G , "Preparation and Properties of Organophylic Trypsin Macro-Inhibitors: Diamido- α , o-Diphenylcarbonyl Poly(Ethylen Glycol)", FEBS Letters, Vol 42, pp. 214-217 (1974). Vid' tiež US patent číslo 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, pp 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, pp. 733-740 (1997), Bernkop-Schnurch et al , "Development and in vitro Evaluation of a Drug Delivery System Protecting from Trypsinic Degradation", International Journal of Pharmaceutics, Vol 57, pp 17-25 (1997)

Podľa autorov navrhovaného vynálezu látky, prostriedky a spôsoby podľa navrhovaného vynálezu majú široké spektrum použiteľnosti a enzymatickej aktivity a to najmä pri podmienkach, kedy porucha je spôsobená účinkom enzýmov typu lipáz a proteáz

Podstata vynálezu

Navrhovaný vynález popisuje látky, prostriedky a spôsoby použiteľné pre prevenciu a liečbu nežiadúcich zdravotných, kožných, vlasových a orálnych porúch. Látky, prostriedky a spôsoby podľa navrhovaného vynálezu sú tiež široko uplatniteľné pre použitie v prostriedkoch osobnej hygieny a starostlivosti o pokožku, vlasy a ústnu dutinu.

Navrhovaný vynález konkrétne popisuje látky so všeobecným vzorcom.



a ich tautoméry, prijateľné soli a biohydrolizovateľné amidy, estery a imidy, pričom:

- (a) B₁ predstavuje vodík, metyl, etyl, propyl, metylénovú skupinu pripojenú na B₂ prostredníctvom jednoduchaj kovalentnej väzby tak, aby B₁ a B₂ vytvorili päťčlenný kruh a metylénová skupina pripojená na B₂ prostredníctvom inej metylénovej skupiny tak, aby B₁ a B₂ vytvorili šesťčlenný cyklus,
- (b) B₂ predstavuje vodík, metyl, etyl, propyl, metylénovú skupinu pripojenú na B₁ prostredníctvom jednoduchaj kovalentnej väzby tak, aby B₁ a B₂ vytvorili päťčlenný kruh a metylénová skupina pripojená na B₁ prostredníctvom inej metylénovej skupiny tak, aby B₁ a B₂ vytvorili šesťčlenný cyklus,
- (c) X predstavuje alebo prázdnu pozíciu alebo -CH₂-, -NH-,
- (d) Z je aromatický, substituovaný alebo nesubstituovaný monocyklický alebo polycyklický, karbocyklický alebo heterocyklický kruh,
- (e) L₁, L₂ a L₃ sú nezávislé prázdne pozície, alebo -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, CF₂-, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, -C(O)NH-, -NH-SO₂-R¹-, -C(O)-R²-, -C(O)-R³-O-, -C(O)-R⁴-S-, -C(O)-R⁵-NH-, -NH-R⁶-, -O-R⁷-, -C(O)O-R⁸-, -C(O)NH-R⁹-, -NHC(O)-R¹⁰-, -OC(O)-R¹¹-, -C(O)-CH(R¹²)-N(R¹³)-Y-, kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ sú nezávisle alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, alkylamino, chránená alkylamino,

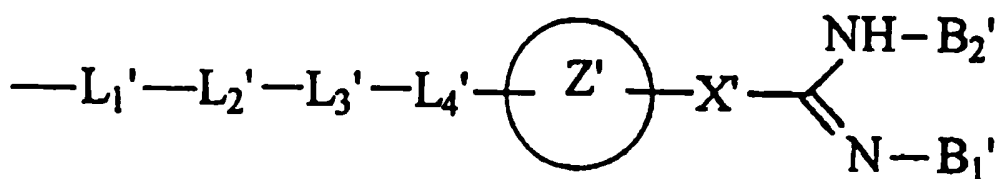
arylamino, chránená arylamino, arylalkylamino, chránená arylalkylamino skupina a kde R^{12} je vodík, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, alkylamino, chránená alkylamino, arylamino, chránená arylamino, arylalkylamino, chránená arylalkylamino skupina, a -AA kde -AA je aminokyselinový bočný reťazec a R^{13} je vodík a R^{12} a R^{13} spolu tvoria monocyklický alebo polycyklický heterocyklický kruh s dusíkom, na ktorý je naviazaný R^{13} a kde Y je prázdna pozícia alebo $-C(O)-CH(R^{14})-N(R^{15})-$ kde R^{14} je vodík, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, alkylamino, chránená alkylamino, arylamino, chránená arylamino, arylalkylamino, chránená arylalkylamino skupina, a -AA kde -AA je aminokyselinový bočný reťazec a R^{15} je vodík a R^{14} a R^{15} spolu tvoria ďalší monocyklický alebo polycyklický heterocyklický kruh s dusíkom, na ktorý je naviazaný R^{15}

(f) L_4 je prázdna pozícia alebo $-C(O)-$,

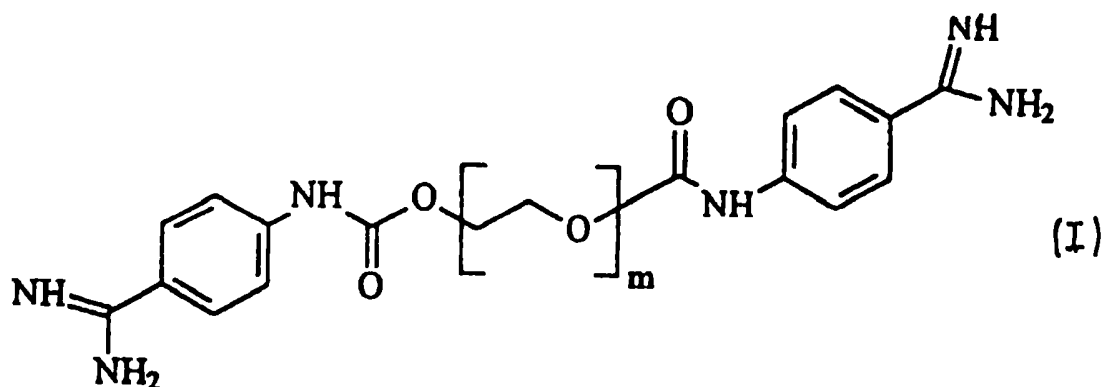
(g) P je poly(alkylénoxid) polymér obsahujúci lineárny poly(alkylénoxid) rozvetvený poly(alkylénoxid), hviezdicovitý poly(alkylénoxid),

(h) N je v intervale od 1 do asi 100,

(i) Q je prázdna pozícia alebo $-O-$,



(j) A je prázdna pozícia, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, Z' , kde Z' je nasýtený, nenasýtený alebo aromatický monocyklický alebo polycyklický karbocyklický či heterocyklický kruh, $-C(O)-Z'$, a kde L_1' , L_2' , L_3' , X' , B_1' a B_2' sú rovnaké ako boli definované pre L_1 , L_2 , L_3 , Z , X , B_1 a B_2 , pričom látka nemá všeobecný vzorec I a všeobecný vzorec I je:



kde m je v intervale od 3 do asi 500

Latky podľa navrhovaného vynálezu sú tiež optické izomery, diastereoizoméry, enantioméry, tautoméry, prijateľné soli a biohydrolyzovateľné amidy, estery a imidy vyššie uvedených látok

Tieto látky majú schopnosť inhibovať aktivitu aspoň jedného enzýmu, najlepšie proteázy či lipázy a to konkrétne tých, ktoré sú zodpovedné za vznik týchto porúch, napríklad zaparenín

Navrhovaný vynález popisuje látky, ktoré majú inhibičnú aktivitu proti enzýmom, ktoré sú zodpovedné za vznik napríklad niektorých zdravotných porúch pokožky, vlasov a ústnej dutiny. Týmito enzýmami môžu byť napríklad lipáza, serínová proteáza, metaloproteázy, cysteínová proteáza a asparátová proteáza. Konkrétnejšie to môže byť lipáza, karboxypeptidáza A, chymotrypsín, elastáza, trypsin a leucinová aminopeptidáza. Látky podľa navrhovaného vynálezu sa môžu tiež použiť ako medziprodukty pre prípravu iných inhibitorov enzýmov. To znamená, že látky sa môžu ďalej modifikovať tak, že vzniknú ďalšie aktívne analógy.

Ako definuje infra a ako je to používané tu, substituenty sa môžu ďalej substituovať. Môžu sa substituovať jedným alebo niekoľkými substituentami. Môže sa jednať o skupiny uvedené v Hanch C., Leo A, "Substituent Constant for Correlation Analysis in Chemistry and Biology" (1979). Najvhodnejšími substituentami sú napríklad alkyl, alkenyl, alkoxy, oxo, nitro, amino, alkylamino, kyano, halogén, alkoxyacyl (napr. karboetyl, atď.), tiol, aryl, cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl (napr. piperidiny, morfoliny, pyrrolidiny, atď.), imino, tioxo, hydroalkyl, aryloxy, alrylalkyl a ich kombinácie.

Všetky referencie tu citované sú uvedené ako citácie.

Všetky hodnoty v percentách, pomeroch a proporciách, ktoré sú tu uvedené, sú hmotnostné podiely, pokiaľ nie je uvedené inak.

Definície použitých termínov

Termín "prijateľná soľ" tak, ako sa tu používa, popisuje kationickú soľ vytvorenú na akejkoľvek kyslej (napr. karboxylovej) skupine alebo anionickú soľ vytvorenú na akejkoľvek zásaditej (napr. amino) skupine. Väčšina týchto solí je známa v súčasnom stave techniky a je popísaná vo svetovej patentovej prihláške 87/05297, Johnston et al., podané 11. septembra 1987. Najvhodnejšie sú soli ako sú napríklad soli alkalických kovov (ako je sodík a draslík) a soli alkalických zemín (ako je horčík a vápnik) a organické soli. Najvhodnejšie anionické soli sú

halogenidy (napr. chloridy) Tieto soli musia byť samozrejme použiteľné pre aplikáciu na cicavce

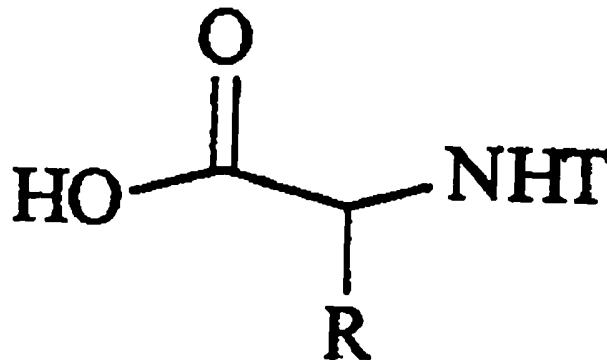
“Alkenyl” je nesubstituovaný alebo substituovaný uhl'ovodíkový radikál obsahujúci od 2 do 15 uhlíkových atómov, najlepšie potom od 2 do 10 uhlíkových atómov a najlepšie potom od 2 do 8, okrem výnimiek, ktoré sú označené Alkenylové substituenty obsahujú aspoň jednu dvojitú vazbu (napr. vinyl, allyl a butenyl).

“Alkyl” je nesubstituovaný alebo substituovaný nasýtený uhl'ovodíkový radikál obsahujúci od 1 do 15 uhlíkových atómov, lepšie potom od 1 do 10 uhlíkových atómov, ešte lepšie potom od 1 do 6 uhlíkových atómov a najlepšie potom do 1 do 4 uhlíkových atómov Najvhodnejšou alkylovou skupinou je napr. metyl, etyl, propyl, izopropyl a butyl.

“Alkylamino” je aminoradikál s jedným (sekundárny amín) alebo dvoma (terciárny amín) alkylovými substituentami. Napríklad metylamino ($-\text{NHCH}_3$), dimethylamino ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), metyletylamino ($-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$). Alkylamino môže byť tiež alkylový radikál nesúci aminoskupinu. Napríklad $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ alebo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ Alkylaminy môžu byť substituované alebo nesubstituované

“Alkenyl” je alkyl, alkenyl alebo alkynyl, ktorý je dirádikálny, napr. metylén $-\text{CH}_2-$

“Aminokyselinový bočný reťazec” je R skupina odvodená od prírodnej alebo neprírodnej aminokyseliny so štruktúrou:



kde T je vodík alebo je naviazaný na R tak, aby tvoril kruh (tak ako je to napr. v aminokyseline prolín). Tento aminokyselinový bočný reťazec môže byť substituovaný alebo nesubstituovaný a môže mať konfiguráciu D, L alebo môže byť racemický.

“Aryl” je aromatický karbocyklický alebo heterocyklický radikál Najvhodnejšou arylovou skupinou môže byť napríklad fenyl, tolyl, xylyl, kumenyl, naftyl, bifenyl, tienyl, furyl, pyridinyl, pyrazinyl, tiazolyl, pyrimidinyl, chinolinyl, tetrazolyl, benzotiazolyl, benzofuryl, indolyl a podobne. Tieto aryly môžu byť substituované alebo nesubstituované



“Arylalkenyl” je alkenylový radikál substituovaný arylovou skupinou alebo arylový radikál substituovaný alkenylovou skupinou. Tieto arylalkenily môžu byť substituované alebo nesubstituované.

“Arylalkyl” je alkylový radikál substituovaný arylovou skupinou alebo arylový radikál substituovaný alkylovou skupinou. Najvhodnejšou arylalkylovou skupinou môže byť napríklad benzyl, fenyletyl a fenypropyl. Tieto arylalkyly môžu byť substituované alebo nesubstituované.

“Arylalkylamino” je aminový radikál substituovaný arylalkylovou skupinou (napr. -NH-benzyl). Arylalkylamino môže byť tiež arylalkylový radikál substituovaný aminovou skupinou. Tieto arylalkylamino skupiny môžu byť substituované alebo nesubstituované.

“Arylamino” je aminový radikál substituovaný arylovou skupinou (napr. -NH-aryl). Arylamino môže byť tiež arylový radikál substituovaný aminovou skupinou (napr. aryl-NH). Tieto arylamino skupiny môžu byť substituované alebo nesubstituované.

“Biohydrolyzovateľné amidy” sú amidy látok podľa navrhovaného vynálezu, ktoré nemusia navyše interferovať s inhibičnou aktivitou prípravkou, alebo ktoré sú bežne zmenené in vivo, človekom alebo zvieracím subjektom tak, aby vznikol aktívny inhibítor.

“Biohydrolyzovateľné imidy” sú imidy podľa navrhovaného vynálezu, ktoré nemusia navyše interferovať s inhibičnou aktivitou prípravkov, alebo ktoré sú bežne zmenené in vivo, človekom alebo zvieracím subjektom tak, aby vznikol aktívny inhibítor.

“Biohydrolyzovateľné estery” sú estery podľa navrhovaného vynálezu, ktoré nemusia navyše interferovať s inhibičnou aktivitou prípravkov, alebo ktoré sú bežne zmenené in vivo, človekom alebo zvieracím subjektom tak, aby vznikol aktívny inhibítor.

“Karbocyklický cyklus” je uhl'ovodíkový cyklický radikál. Karbocyklické cykly môžu byť monocyklické alebo fúzne, spojené mostíkom alebo môžu tvoriť spiropolycyklický systém. Monocyklické karbocyklické cykly budú celkom obsahovať od 3 do 9 atómov, lepšie potom od 4 do 7 atómov a najlepšie od 5 do 6 atómov. Polycyklické karbocyklické cykly obsahujú od 7 do 17 atómov, lepšie potom od 7 do 14 atómov a najlepšie od 9 do 10 atómov.

“Cykloalkyl” je nasýtený karbocyklický alebo heterocyklický radikál. Najvhodnejší cykloalkyl môže byť cyklopropyl, cyklobutyl a cyklopentyl.

“Heterocyklický cyklus” je cyklický radikál obsahujúci v kruhovom reťazci atómy uhlíka a jeden alebo viac heteroatómov. Heteroatóm môže byť atóm dusíka, síry, fosforu alebo kyslíka, lepšie potom dusíka, síry alebo kyslíka. Heterocyklické cykly môžu byť monocyklické alebo fúzne, spojené mostíkom alebo môžu tvoriť spiropolycyklický systém. Monocyklické karbocyklické cykly budú celkom obsahovať od 3 do 9 atómov, lepšie potom od 4 do 7 atómov.

a najlepšie od 5 do 6 atómov Polycyklické karbocyklické cykly obsahujú od 7 do 17 atómov, lepšie potom od 7 do 14 atómov a najlepšie od 9 do 10 atómov

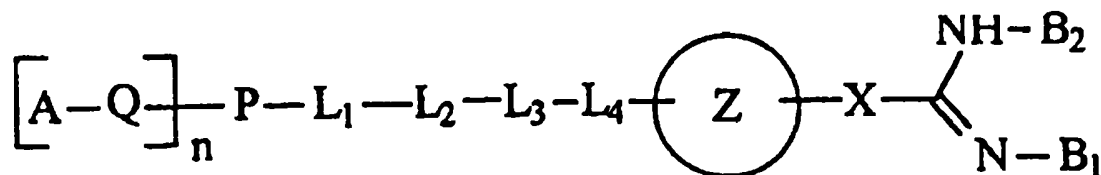
“Nižšia” uhlíková skupina (napr nižší alkyl) je alkyl obsahujúci od 1 do 6, lepšie potom od 1 do asi 4 uhlíkových atómov

“Chránený alkylamino” je alkylaminoskupina, kde aminová funkčná skupina je substituovaná chrániacou skupinou, napr ako je uvedené v T. Greene, “Protecting Groups in Organic Synthesis” John Wiley & Sons 1981 Najvhodnejšou chrániacou skupinou je N-terc-butoxykarbonyl(BOC) a N-benzyloxykarbonyl(CBZ).

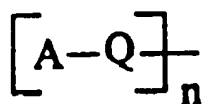
“Chránený arylamino” je arylaminoskupina, kde aminová funkčná skupina je substituovaná chrániacou skupinou, napr. ako je uvedené v T. Greene, “Protecting Groups in Organic Synthesis” John Wiley & Sons 1981. Najvhodnejšou chrániacou skupinou je N-terc-butoxykarbonyl(BOC) a N-benzyloxykarbonyl(CBZ).

“Bezpečné a účinné množstvo” látok (alebo prostriedkov) podľa navrhovaného vynálezu je také množstvo, ktoré je efektívne pre inhibíciu aktivity aspoň jedného enzýmu u cicavého subjektu, bez akýchkoľvek nežiadúcich vedľajších efektov (ako je toxicita, podráždenie alebo alergická reakcia) tak, aby bol úmerný pomer zisk/riziko v zmysle navrhovaného vynálezu

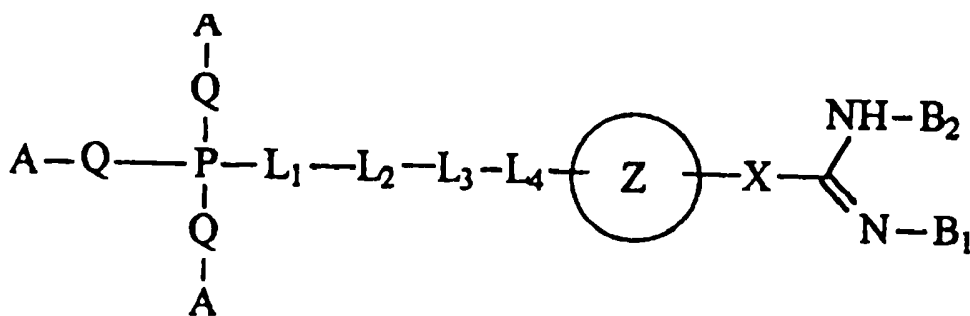
Používa sa všeobecné zobrazenie látok alebo ich častí Vo všeobecnom vzorci.



a podobných štruktúrach,



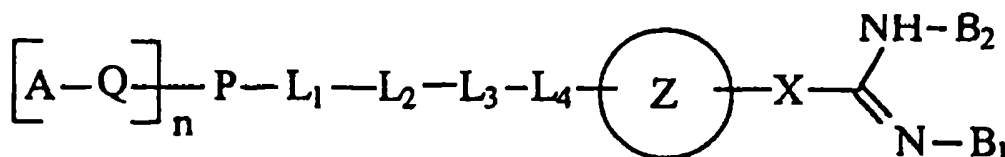
nepredstavuje opakujúcu sa monoméru jednotku alebo “A” obsahuje len jednu vazbu pre naviazanie Toto skôr označuje množstvo “A-Q-” funkčných skupín pripojených na polymér a rôznych funkčných jednotiek polyméru. Pokiaľ je táto hodnota napríklad $n = 3$, všeobecná štruktúra môže vyzerať takto:



Látky podľa navrhovaného vynálezu

Látky podľa navrhovaného vynálezu sú inhibitory, napríklad proteolytických a lipolytických enzýmov. Týmito enzýmami môžu byť lipázy, serínové proteázy, metaloproteázy, cysteínové proteázy a asparátové proteázy.

Látky podľa navrhovaného vynálezu sú popísané v podstate vynálezu. Navrhovaný vynález popisuje látky so všeobecným vzorcom



a ich tautoméry, prijateľné soli, biohydrolyzovateľné amidy, estery a imidy, pričom

(a) B_1 predstavuje vodík, metyl, etyl, propyl, metylénovú skupinu pripojenú na B_2 prostredníctvom jednoduchej kovalentnej väzby tak, aby B_1 a B_2 vytvorili päťčlenný kruh a metylénová skupina pripojená na B_2 prostredníctvom inej metylénovej skupiny tak, aby B_1 a B_2 vytvorili šesťčlenný cyklus, lepšie potom B_1 predstavuje vodík alebo metylénovú skupinu pripojenú na B_2 prostredníctvom jednoduchej kovalentnej väzby tak, aby B_1 a B_2 vytvorili päťčlenný kruh a metylénová skupina pripojená na B_2 prostredníctvom inej metylénovej skupiny tak, aby B_1 a B_2 vytvorili šesťčlenný cyklus, ešte lepšie potom B_1 predstavuje vodík alebo metylénovú skupinu pripojenú na B_2 prostredníctvom jednoduchej kovalentnej väzby tak, aby B_1 a B_2 vytvorili päťčlenný kruh, najvhodnejšie B_1 je vodík.

(b) B_2 predstavuje vodík, metyl, etyl, propyl, metylénovú skupinu pripojenú na B_1 prostredníctvom jednoduchej kovalentnej väzby tak, aby B_1 a B_2 vytvorili päťčlenný kruh a metylénová skupina pripojená na B_1 prostredníctvom inej metylénovej skupiny tak, aby B_1 a B_2 vytvorili šesťčlenný cyklus, lepšie potom B_2 predstavuje vodík alebo metylénovú skupinu pripojenú na B_1 prostredníctvom jednoduchej kovalentnej väzby tak, aby B_1 a B_2 vytvorili



pat'členny kruh a metylénová skupina pripojená na B₂ prostredníctvom inej metylenovej skupiny tak, aby B₁ a B₂ vytvorili šesťčlenný cyklus, ešte lepšie potom B₂ predstavuje vodík alebo metylenovú skupinu pripojenú na B₂ prostredníctvom jednoduchej kovalentnej vazby tak, aby B₁ a B₂ vytvorili pat'členný kruh, najvhodnejšie B₂ je vodík

(c) X predstavuje alebo prázdnu pozíciu alebo -CH₂-, -NH-, lepšie potom X predstavuje buď prázdnu pozíciu, -NH-, ešte lepšie potom X predstavuje -NH-,

(d) Z je aromatický, substituovaný alebo nesubstituovaný monocyklický alebo polycyklický, karbocyklický alebo heterocyklický kruh, lepšie potom je Z aromatický, monocyklický, karbocyklický alebo kruh, ešte lepšie potom je Z fenyl alebo naftyl a najlepšie je Z fenyl, vhodné je, by bol L₁ a X substituovaný na Z v meta- alebo para- polohe, lepšie potom je L₁ a X substituovaný na Z v para- polohe,

(e) L₁, L₂ a L₃ sú nezávislé prázdne pozície, alebo -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, CF₂-, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, -C(O)NH-, -NH-SO₂-R¹-, -C(O)- R²-, -C(O)- R³-O-, -C(O)- R⁴-S-, -C(O)- R⁵-NH-, -NH- R⁶-, -O- R⁷-, -C(O)O- R⁸-, -C(O)NH- R⁹-, -NHC(O)- R¹⁰-, -OC(O)- R¹¹-, -C(O)-CH(R¹²)-N(R¹³)-Y-, kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ sú nezávisle alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, alkylamino, chránená alkylamino, arylamino, chránená arylamino, arylalkylamino, chránená arylalkylamino skupina a kde R¹² je vodík, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, alkylamino, chránená alkylamino, arylamino, chránená arylamino, arylalkylamino, chránená arylalkylamino skupina, a -AA kde -AA je aminokyselinový bočný reťazec a R¹³ je vodík a R¹² a R¹³ spolu tvoria monocyklický alebo polycyklický heterocyklický kruh s dusíkom, na ktorý je naviazaný R¹³ a kde Y je prázdna pozícia alebo -C(O)-CH(R¹⁴)-N(R¹⁵)- kde R¹⁴ je vodík, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, alkylamino, chránená alkylamino, arylamino, chránená arylamino, arylalkylamino, chránená arylalkylamino skupina, a -AA kde -AA je aminokyselinový bočný reťazec a R¹⁵ je vodík a R¹⁴ a R¹⁵ spolu tvoria ďalší monocyklický alebo polycyklický heterocyklický kruh s dusíkom, na ktorý je naviazaný R¹⁵, lepšie potom sú L₁, L₂ a L₃ nezávisle -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, CF₂-, alkyl, aryl (najlepšie fenyl), -C(O)NH-, -NH-SO₂-R¹-, -C(O)- R²-, -C(O)- R³-O-, -C(O)- R⁴-S-, -C(O)- R⁵-NH-, -NH- R⁶-, -O- R⁷-, -C(O)O- R⁸-, -C(O)NH- R⁹-, -NHC(O)- R¹⁰-, -OC(O)- R¹¹-, -C(O)-CH(R¹⁰)-N(R¹¹)-Y-, kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ a R⁹ sú nezávisle alkyl a aryl a R¹² je vodík, alkyl, aryl, arylalkyl, alkylamino, chránená alkylamino, arylamino, chránená arylamino, arylalkylamino, chránená arylalkylamino skupina a -AA, kde -AA je aminokyselinový bočný reťazec a R¹³ je vodík alebo R¹² a R¹³ spolu tvoria monocyklický alebo

polycyklický heterocyklický kruh s dusíkom, na ktorý je naviazaný R^{11} a kde Y je prázdna pozícia, R^{12} je najlepšie vodík, alkyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl a -AA, R^{13} je najlepšie vodík,

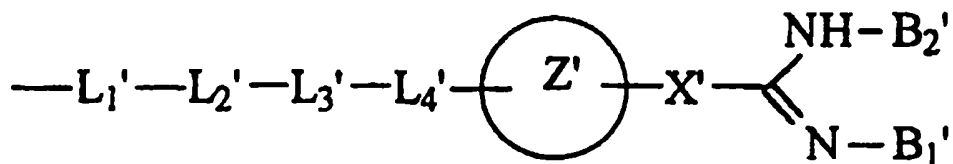
(f) L_4 je prázdna pozícia alebo -C(O)-, lepšie potom je L_4 -C(O)-,

(g) P je poly(alkylénoxid) polymér obsahujúci lineárny poly(alkylénoxid) rozvetvený poly(alkylénoxid), hviezdicovitý poly(alkylénoxid), lepšie potom P je lineárny poly(alkylénoxid) (pričom lineárny poly(alkylénoxid) je najlepšie homopolymér alebo kopolymér poly(etylénoxidu)) alebo rozvetvený reťazec poly(alkylénoxidu), najlepšie potom P je lineárny poly(alkylénoxid) (pričom lineárny poly(alkylénoxid) je najlepšie homopolymér alebo kopolymér poly(etylénoxidu)),

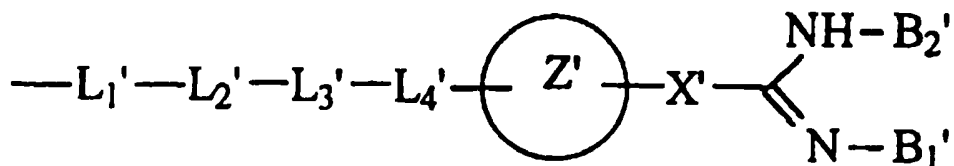
(h) n je v intervale od 1 do asi 100, pričom P je lineárny poly(alkylénoxid), lepšie potom je n 1 alebo 2 a najlepšie 1, pričom P je rozvetvený poly(alkylénoxid), n je skôr intervale od 2 do 30, lepšie potom je n v intervale od 2 do asi 20, ešte lepšie potom je n v intervale od 2 do asi 10, pričom P je hviezdicovitý poly(alkylénoxid), n je potom skôr v intervale od 4 do asi 100,

(i) Q je prázdna pozícia alebo -O-, lepšie potom je Q -O-,

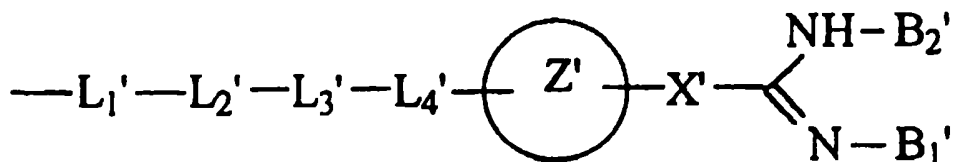
(j) A je prázdna pozícia, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, Z' , kde Z' je nasýtený, nenasýtený alebo aromatický monocyklický alebo polycyklický karbocyklický či heterocyklický kruh, -C(O)- Z' , a -C(O)- R^{15} -CF₃, pričom R^{15} je prázdna pozícia lebo alkyl a:



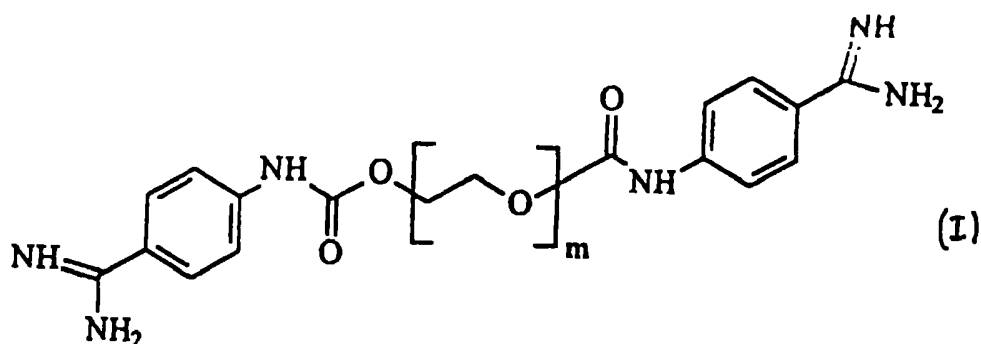
kde L_1' , L_2' , L_3' , X' , B_1' a B_2' sú rovnaké ako boli definované pre L_1 , L_2 , L_3 , Z , X , B_1 a B_2 , skôr však je A alkyl (pokiaľ A je alkyl, je najvhodnejší aby bol metyl radikál) alebo:



(kde A je

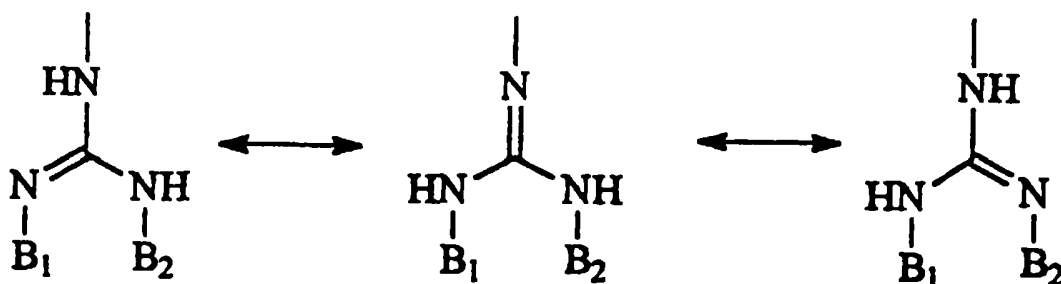


a najvhodnejšie je, keď $L_1' = L_1$, $L_2' = L_2$, $L_3' = L_3$, $Z' = Z$, $X' = X$, $B_1' = B_1$ a $B_2' = B_2$, pričom látka nemá všeobecný vzorec I keď všeobecný vzorec I je.



kde m je v intervale od 3 do asi 500

Odborník v súčasnom stave techniky dokáže predpokladať existenciu tautomérnych foriem u niektorých látok podľa navrhovaného vynálezu. Pokiaľ je zobrazený tautomér A, je jasné, že ďalšie tautoméne konformácie B a C nemusia byť nutne zobrazené. Pre ilustráciu



Poly(alkylénoksidy)

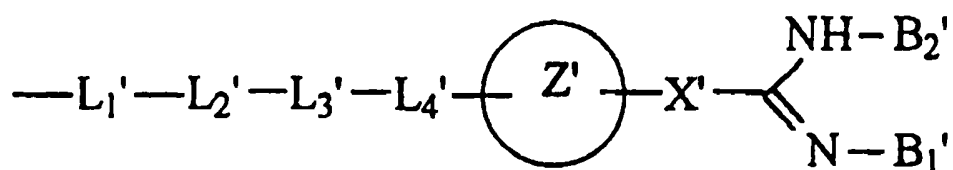
Ako sa tu používa, P sú polyméry na báze poly(alkylénoksidov), môže sa jednať o lineárne, rozvetvené alebo hviezdicovité polymérne štruktúry.

Lineárne poly(alkylénoksidy)

Lineárne poly(alkylénoksidy) môžu byť homopolyméry jednotiek alkylénoksidu alebo kopolymér alkylén oxidových jednotiek ako takých alebo kopolymerizovaných s jedným alebo viacerými monomérnymi jednotkami, pričom tieto monomérne jednotky obsahujú inú funkčnú skupinu než aká je naviazaná na jednotke alkylénoksidu. Pokiaľ je lineárny poly(alkylénoksid) kopolymér, môže byť zložený s rôznou štruktúrou monomérnych jednotiek. Napríklad môže obsahovať pravidelné opakovanie (napr. A-B-A-B-A-B-A-B), nepravidelné opakovanie (napr.

A-A-A-B-A-B-B-A-B-B) alebo sa môže jednať o blokový kopolymér (napr. A-A-A-B-B-B-A-A-A)

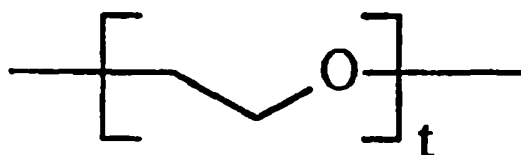
Pokiaľ je P lineárny poly(alkylénoxid), látky podľa navrhovaného vynálezu majú priemernú molekulovú hmotnosť od asi 350 daltonov do asi 20 000 daltonov, lepšie potom od asi 2 000 daltonov do asi 15 000 daltonov, ešte lepšie potom asi od 3 000 daltonov až do asi 10 000 daltonov, najlepšie potom od asi 3 000 daltonov do asi 5 000 daltonov. Výnimkou je, keď A je



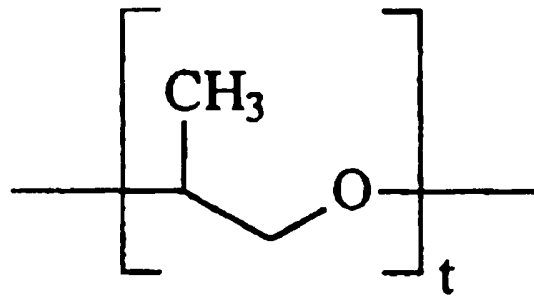
V tomto prípade, keď je P lineárny poly(alkylénoxid), látky majú najvhodnejšiu priemernú molekulovú hmotnosť od asi 400 daltonov do asi 35 000 daltonov, lepšie potom od asi 1 500 daltonov do asi 20 000 daltonov, ešte lepšie potom asi 3 400 daltonov až asi 10 000 daltonov, najlepšie od asi 3 400 daltonov do asi 8 000 daltonov.

Podobne lineárne poly(alkylénoxidy) väčšinou obsahujú od asi 5 do asi 1 000 monomérnych jednotiek, ešte lepšie potom od asi 20 do 500 monomérnych jednotiek, ešte lepšie potom od asi 60 do 250 monomérnych jednotiek a najlepšie od asi 60 do 200 monomérnych jednotiek.

Je vhodné, aby bol poly(alkylénoxid) tvorený etylénoxidovými a/alebo propylénoxidovými monomérnymi jednotkami. V najvhodnejšom konkrétnom variante navrhovaného vynálezu je lineárny poly(alkylénoxid)homopolymér tvorený etylénoxidovými alebo propylénoxidovými monomérnymi jednotkami. Lineárny homopolymér poly(alkylénoxidu) môže byť zobrazený nasledovne:



kde t je počet opakujúcich sa etylénoxidových monomérnych jednotiek. Lineárny homopolymér poly(propylénoxidu) môže byť zobrazený nasledovne:

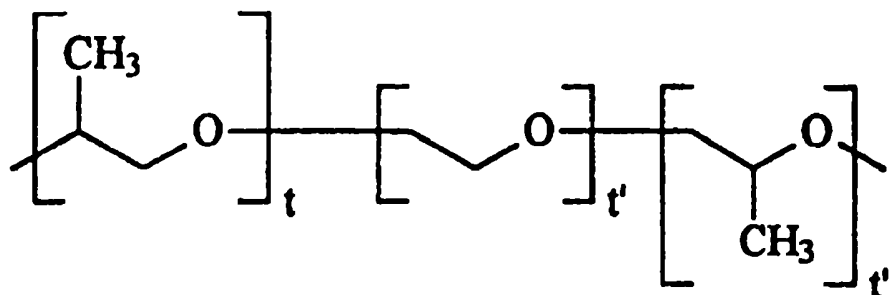


kde t je počet opakujúcich sa propylénoxidových monomérnych jednotiek.

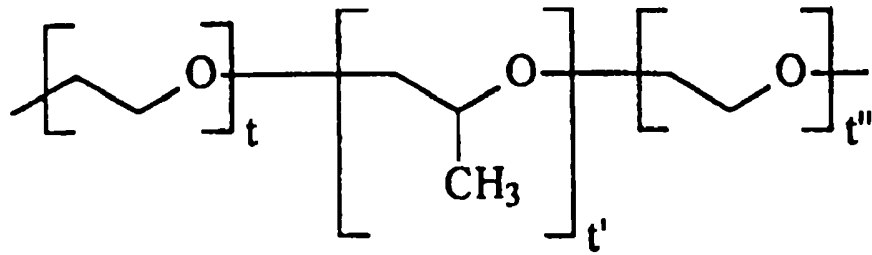
Lineárne poly(alkylénoxidy) môžu byť homopolyméry jednotiek alkylénoxidu alebo kopolymér alkylénoxidových jednotiek ako takých alebo kopolymerizovaných s jedným alebo viacerými monomérnymi jednotkami, pričom tieto monomérske jednotky obsahujú inú funkčnú skupinu než aká je naviazaná na jednotke alkylénoxidu. Pokiaľ je lineárny poly(alkylénoxid) kopolymér alkylénoxidových monomérov, je vhodné, aby od 20 % do asi 99 % celkového počtu monomérnych jednotiek tvorili monoméry etylénoxidu a od asi 1 % do asi 80 % monoméry propylénoxidu.

Pokiaľ je lineárny poly(alkylénoxid) kopolymér alkylénoxidových monomérov a iných monomérnych jednotiek obsahujúcich inú funkčnú skupinu než aká je naviazaná na jednotke alkylénoxidu, je vhodné, aby od 50 % do 99 % celkového počtu monomérnych jednotiek tvorili monoméry alkylénoxidu, lepšie potom od asi 70 % do asi 99 % celkového počtu monomérnych jednotiek tvorili monoméry alkylénoxidu a najlepšie od asi 80 % do asi 99 % celkového počtu monomérnych jednotiek tvorili monoméry alkylénoxidu.

Príkladom vhodných lineárnych poly(alkylénoxidov) sú bifunkčné polyetylénglykoly ukončené propylamínovou skupinou s molekulovou hmotnosťou 2 000, dostupné pod obchodným názvom Jeffamin® ED2003 od Huntsman Chemical Corp., Houston Texas. Nasledujúce nelimitujúce príklady len ilustrujú štruktúru lineárnych poly(alkylénoxid) polymérov:

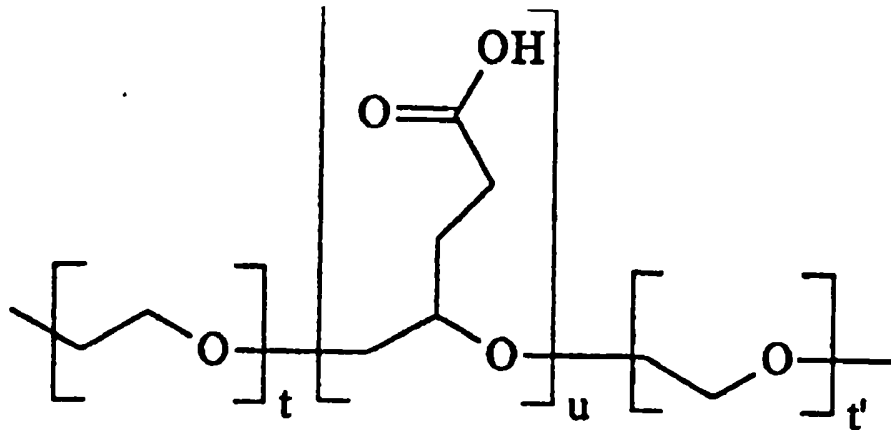


kde t , t' , a t'' sú nezávisle počet opakovaní monomérnych jednotiek

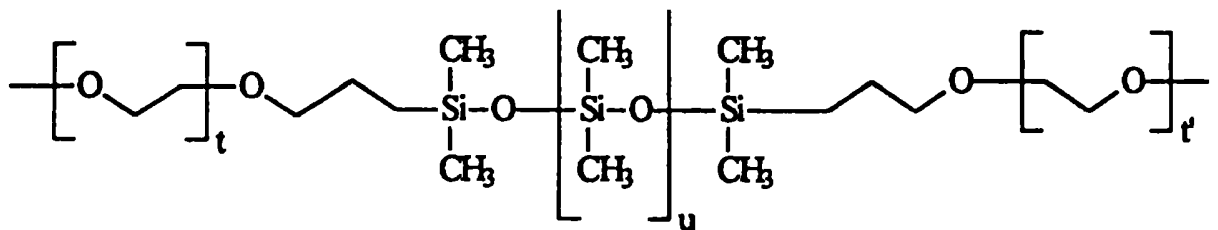


kde t , t' a t'' sú nezávisle počet opakovaní monomérnych jednotiek

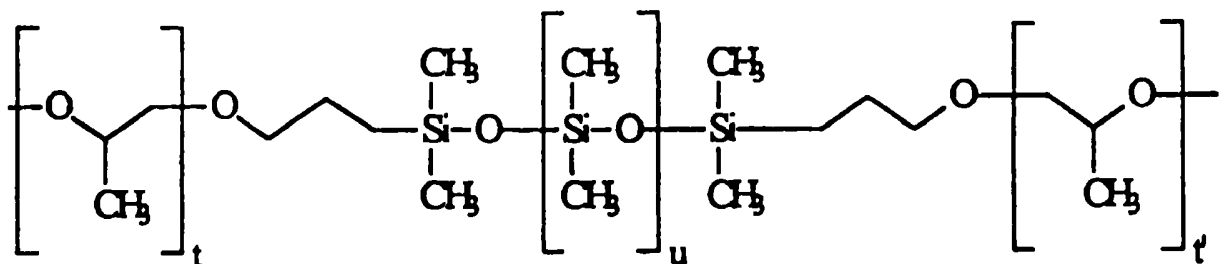
Nasledujúce nelimitujúce príklady ďalej ilustrujú príklady lineárnych poly(alkylénoxidov) kopolymerizovaných s inou monomérnou jednotkou obsahujúcou inú funkčnú skupinu než aká je naviazaná na jednotke alkylénoxidu:



(dostupné od Sherwater Polymers, Inc.), kde t , u a t' sú nezávisle počtom opakujúcich sa monomérnych jednotiek.



(dostupné od Gelest Inc), kde t , u a t' sú nezávisle počtom opakujúcich sa monomérnych jednotiek,



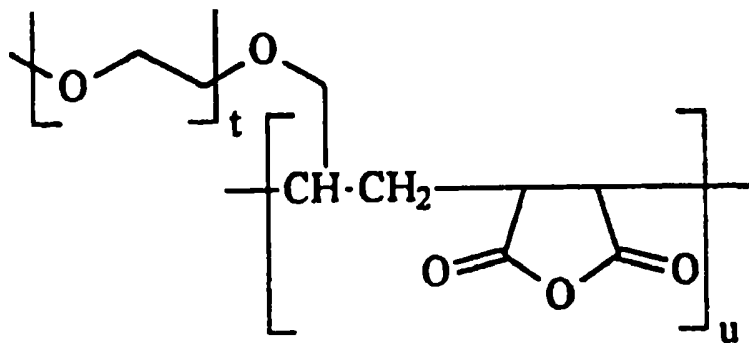
Poly(alkylénoxidy) s rozvetveným reťazcom

Aby sa zvýšila funkčnosť polyméru, sú konštruované polyméry s vetveným poly(alkylénoxidovým) reťazcom. Polyméry s rozvetveným poly(alkylénoxidovým) reťazcom obsahujú jeden až niekoľko lineárnych poly(alkylénoxidových) reťazcov pripojených na jeden alebo viac funkčných monomérov. Funkčné monoméry sú definované ako také monoméry, ktoré obsahujú reaktívnu funkčnú skupinu. Tieto reaktívne funkčné skupiny sa môžu použiť pre naviazanie iných funkčných skupín, ako sú hydroxylové skupiny lineárnych poly(alkylénoxidových) reťazcov. Príkladom týchto skupín môžu byť karboxylové skupiny, alkoholy a amíny.

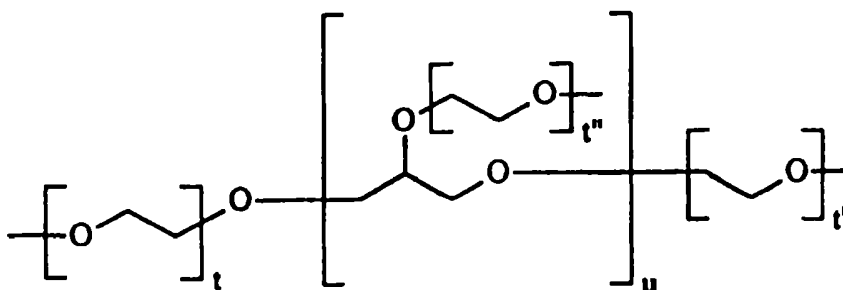
Pokiaľ je P polymér s rozvetveným poly(alkylénoxidovým) reťazcom, obsahuje potom od asi 50 % do asi 99 % z celkového počtu monomérnych jednotiek monomérmé jednotky alkylénoxidu, lepšie potom od asi 70 % do asi 99 % z celkového počtu monomérnych jednotiek monomérmé jednotky alkylénoxidu a najlepšie od asi 80 % do asi 99 % z celkového počtu monomérnych jednotiek monomérmé jednotky alkylénoxidu.

Pokiaľ je P polymér s rozvetveným poly(alkylénoxidovým) reťazcom, jeho molekulová hmotnosť by mala byť od asi 5 000 daltonov do asi 100 000 daltonov, najskôr by však jeho molekulová hmotnosť mala byť asi od 7 000 daltonov do asi 50 000 daltonov a najskôr by jeho molekulová hmotnosť mala byť od asi 10 000 daltonov do asi 50 000 daltonov.

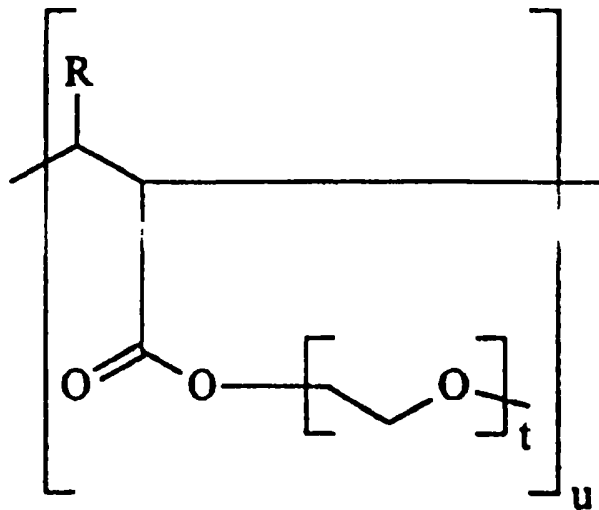
Nasledujúce nelimitujúce príklady ukazujú niektoré príklady poly(alkylénoxidov):



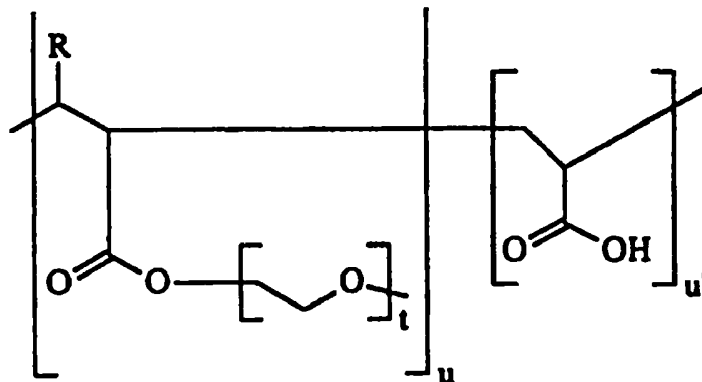
a jeho deriváty, ako sú napríklad produkty jeho hydrolýzy, a kde t a u predstavujú nezávisle počet opakujúcich sa monomérnych jednotiek,



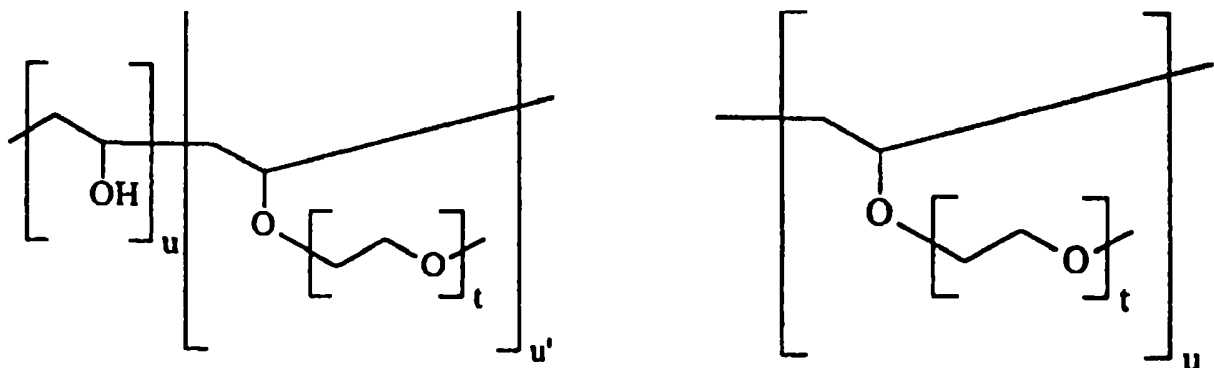
kde t , u a t' sú nezávislé počtom opakujúcich sa monomérnych jednotiek,



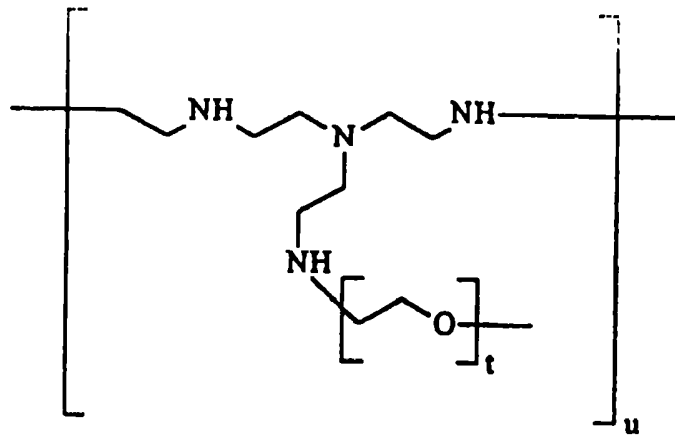
kde t a u predstavujú nezávisle počet opakujúcich sa monomérnych jednotiek a R je napríklad vodík alebo alkyl. Tomuto polyméru sa podobá nasledujúci polymér, kde došlo k alkoxylicii (napr. etoxylicii) a výsledkom je nasledujúci príklad:



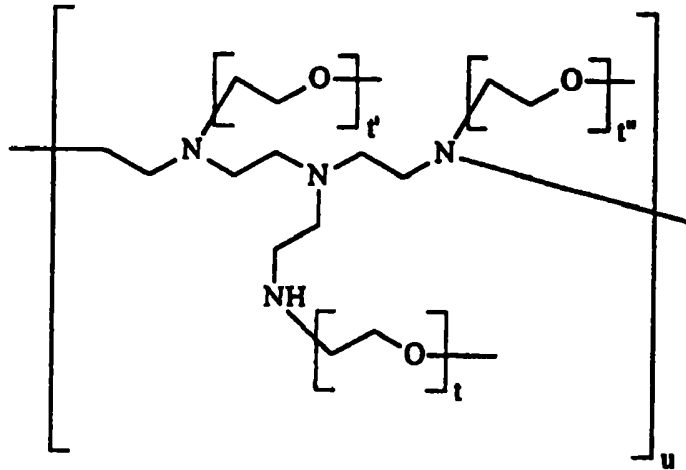
kde t , u' a u predstavujú nezávisle počet opakujúcich sa monomérnych jednotiek a R je napríklad vodík alebo alkyl a podobne:



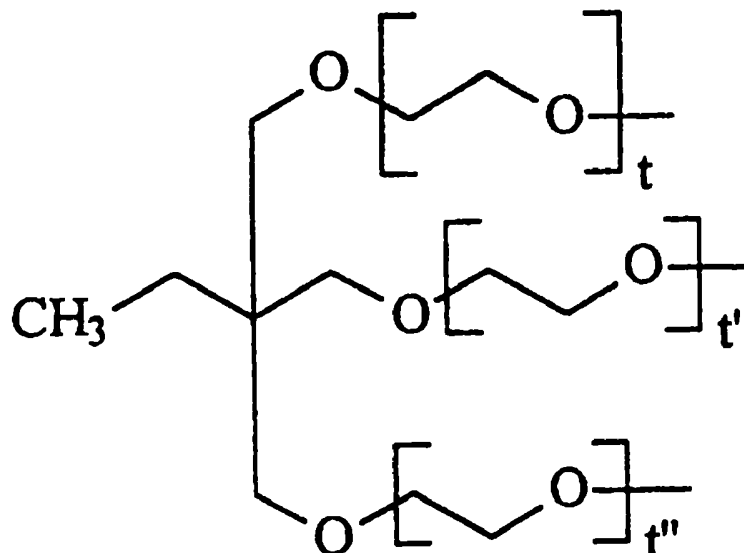
kde t , u' a u predstavujú nezávisle počet opakujúcich sa monomérnych jednotiek.



kde t a u predstavujú nezávisle počet opakujúcich sa monomérnych jednotiek:



kde t , t' a t'' predstavujú nezávisle počet opakujúcich sa monomérnych jednotiek.



(etoxylovaný trimetylpropán), kde t , t' a t'' predstavujú nezávisle počet opakujúcich sa monomérnych jednotiek

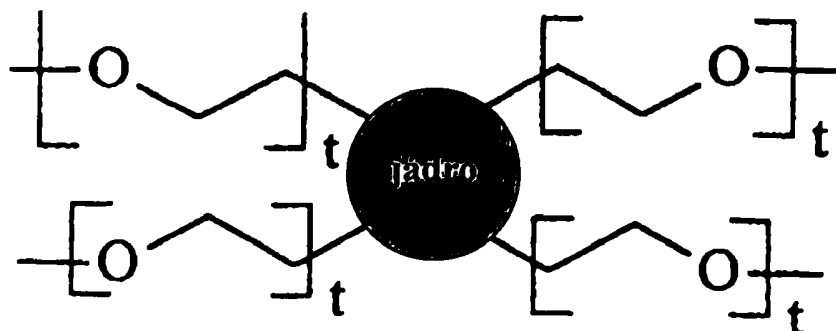
Hviezdicovité poly(alkylénoksidy)

Hviezdicovité poly(alkylénoksidy) sa podobne ako rozvetvené polyméry používajú k zvýšeniu funkčnosti polyméru. Rôzne popisy spôsobov prípravy poly(alkylénoksidov) s hviezdicovitou štruktúrou sú uvedené v Gnanou Y., Lutz P., Rempp P., "Synthesis of Star-Shaped Poly(ethylen oxide)", *Macromolecular Chemistry*, Vol. 189 (1988), pp 2885-2892. Množstvo poly(alkylénoksidov) s hviezdicovitou štruktúrou je komerčne dostupných. Tieto poly(alkylénoksidy) s hviezdicovitou štruktúrou môžu mať centrálnu jadro, ktoré môže, ale nemusí byť polymerizované do podoby poly-jadra. Takéto jadrá obsahujú predovšetkým určený počet aktívnych miest, na ktoré môžu byť naviazané lineárne alebo rozvetvené reťazce poly(alkylénoksidov) tak, aby vzniklo jadro s požadovaným počtom ramien. Vid' tiež US patent 5 648 506, Desai et al., 1997. Príkladom jadier, ktoré sa môžu použiť pre prípravu poly(alkylénoksidov) s hviezdicovitou štruktúrou, sú napríklad divinylbenzén, polymerizovaný divinylbenzén, cukry ako sú napr. cyklodextríny a etyléndiamín. Počet ramien sa môže líšiť, ale v rozmedzí od 4 do asi 100.

Pokiaľ je P poly(alkylénoksid) s hviezdicovitou štruktúrou, obsahuje potom od asi 80 % do asi 99 % z celkového počtu monomérnych jednotiek alkylénoksidu, lepšie potom od asi 90 % do asi 99 % z celkového počtu monomérnych jednotiek monomérené jednotky alkylénoksidu a najlepšie od asi 95 % do asi 99 % z celkového počtu monomérnych jednotiek monomérené jednotky alkylénoksidu

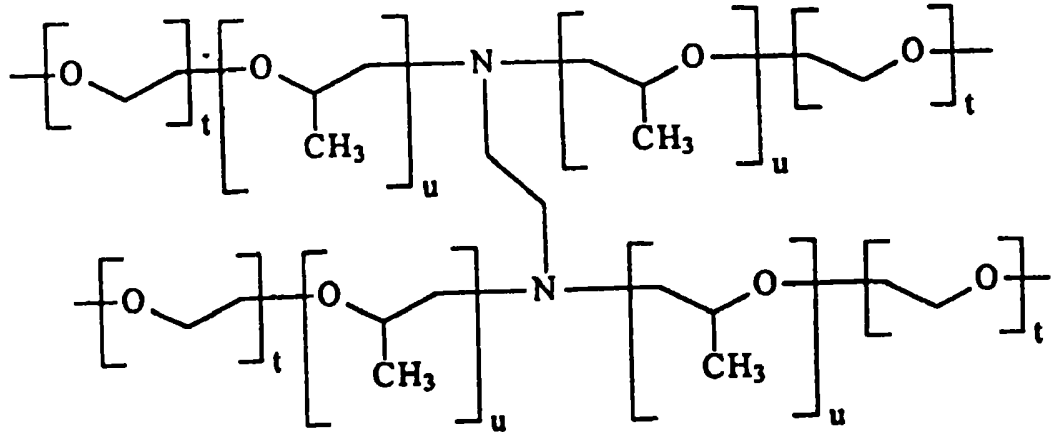
Pokiaľ je P poly(alkylénoksid) s hviezdicovitou štruktúrou, jeho molekulová hmotnosť by mala byť od asi 10 000 daltonov do asi 500 000 daltonov, najskôr však by jeho molekulová hmotnosť mala byť od asi 10 000 daltonov do asi 100 000 daltonov a najskôr by jeho molekulová hmotnosť mala byť od asi 10 000 daltonov do asi 50 000 daltonov.

Poly(alkylénoksid) s hviezdicovitou štruktúrou so štyrmi ramenami je na obrázku nižšie:



kde t je počet opakujúcich sa monomérnych jednotiek

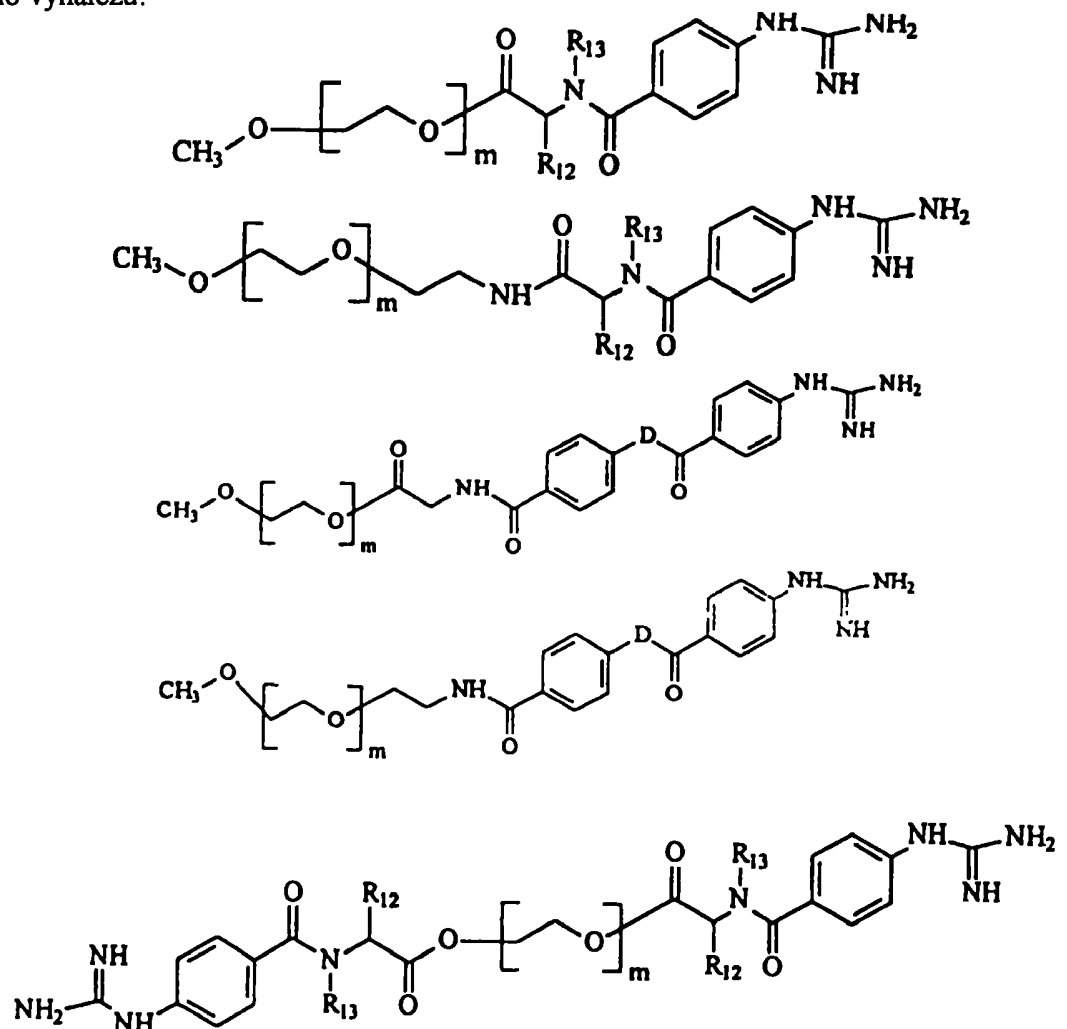
Ďalej nasledujú nelimitujúce príklady poly(alkylénoxidov) s hviezdicovitou štruktúrou, ktoré obsahujú etyléndiamínové jadro

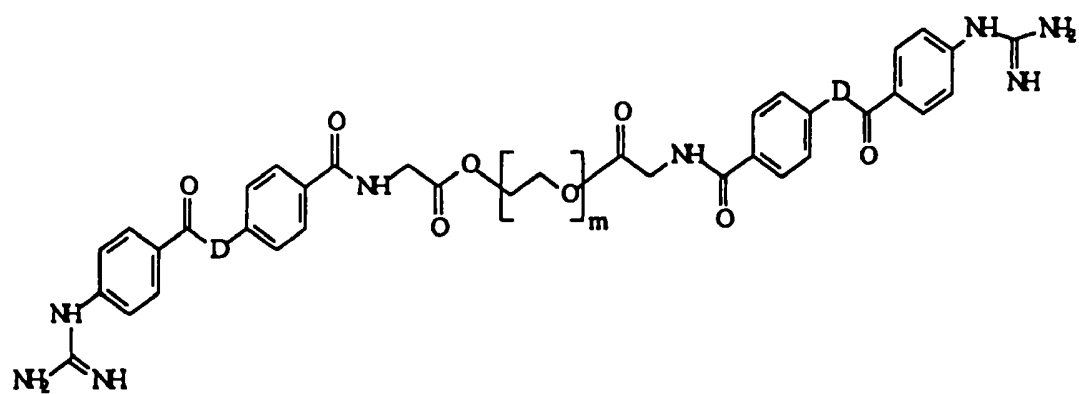
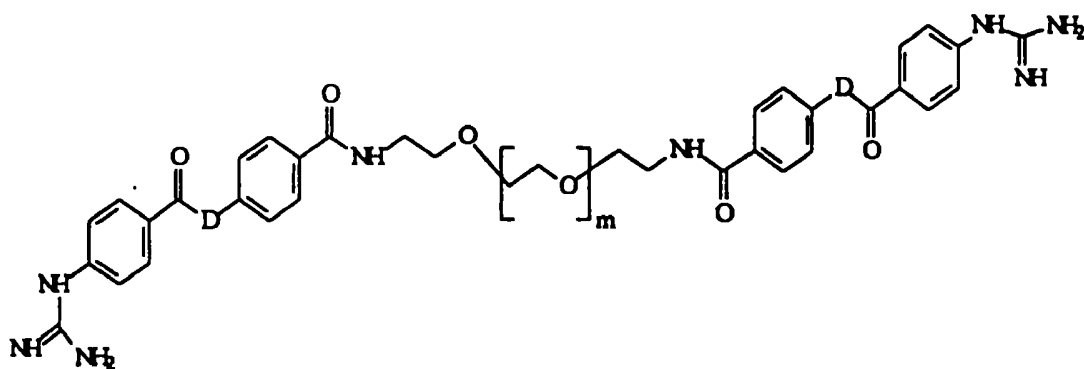
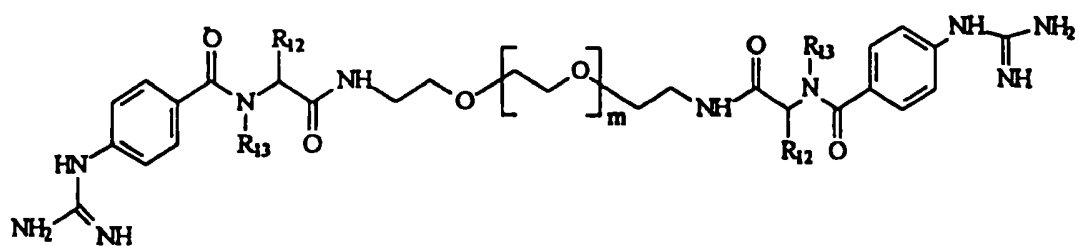


kde t a u sú nezávisle počet opakujúcich sa monomérnych jednotiek

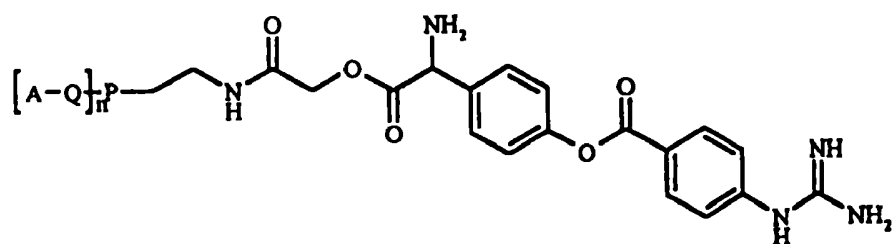
Ďalšie príklady látok podľa navrhovaného vynálezu

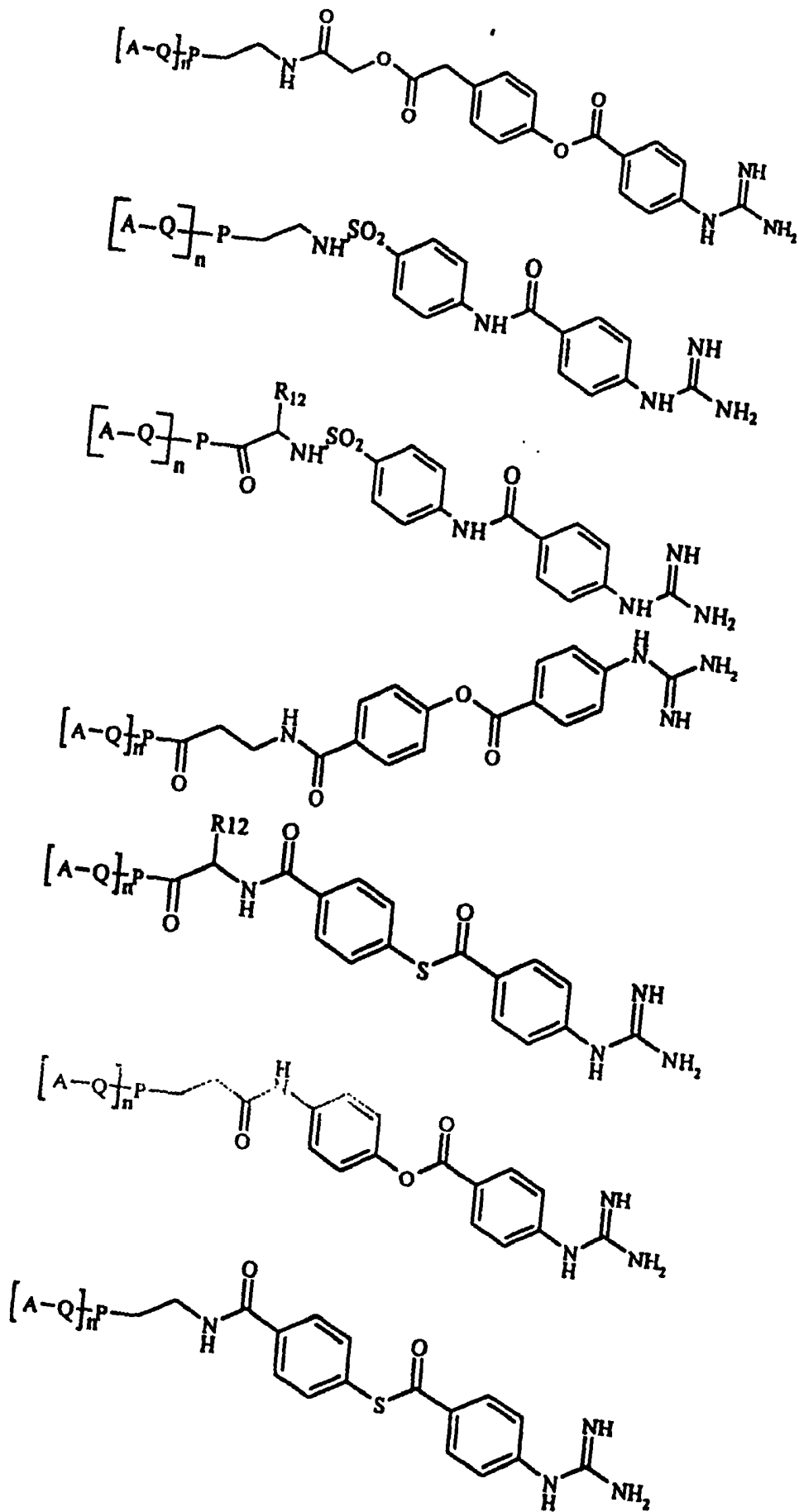
Nasledujúce nelimitujúce príklady slúžia len pre ilustráciu rôznych látok podľa navrhovaného vynálezu:

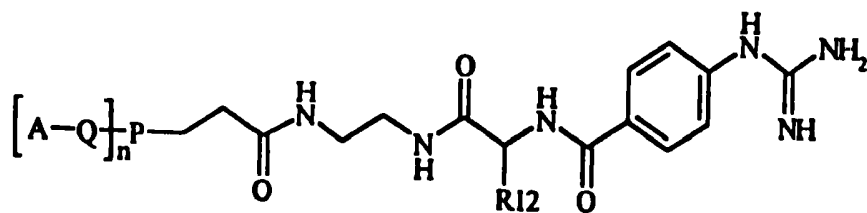
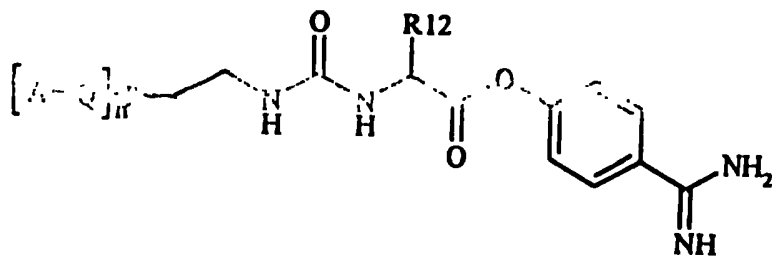
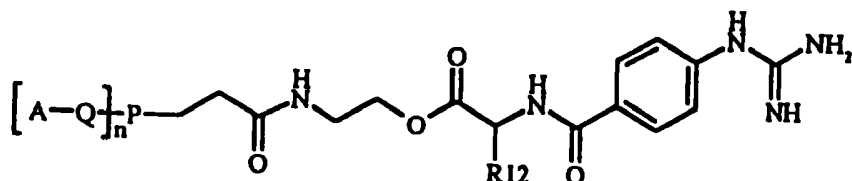
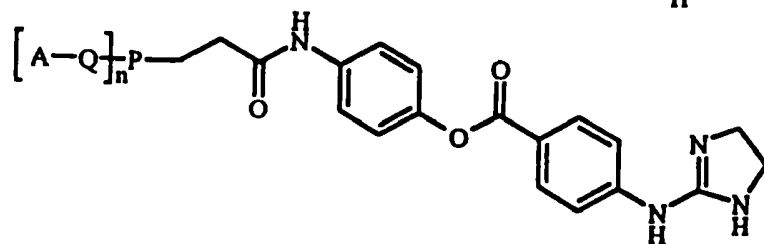
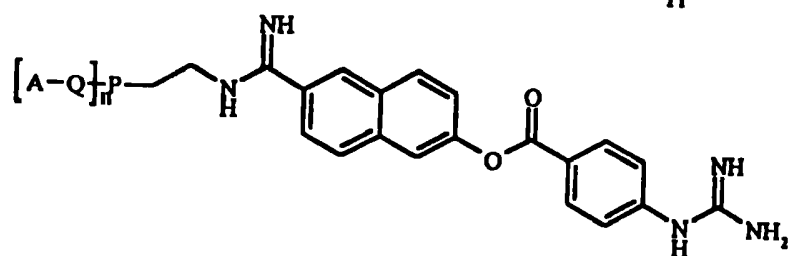
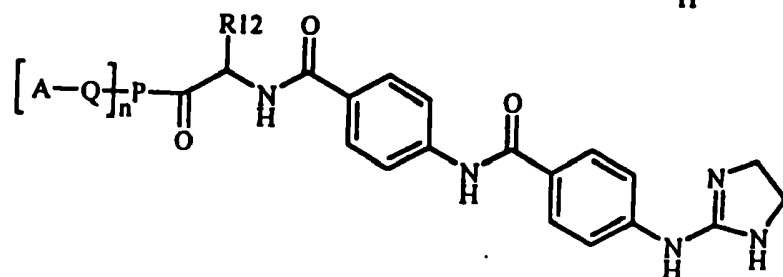
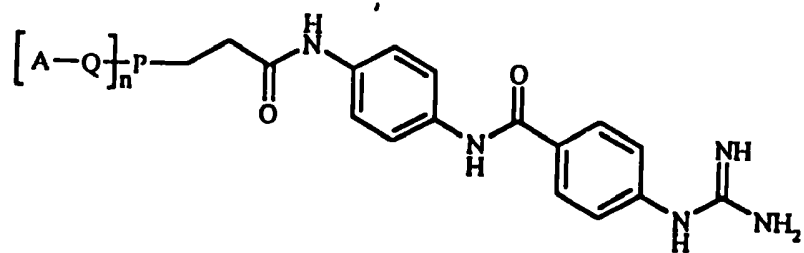


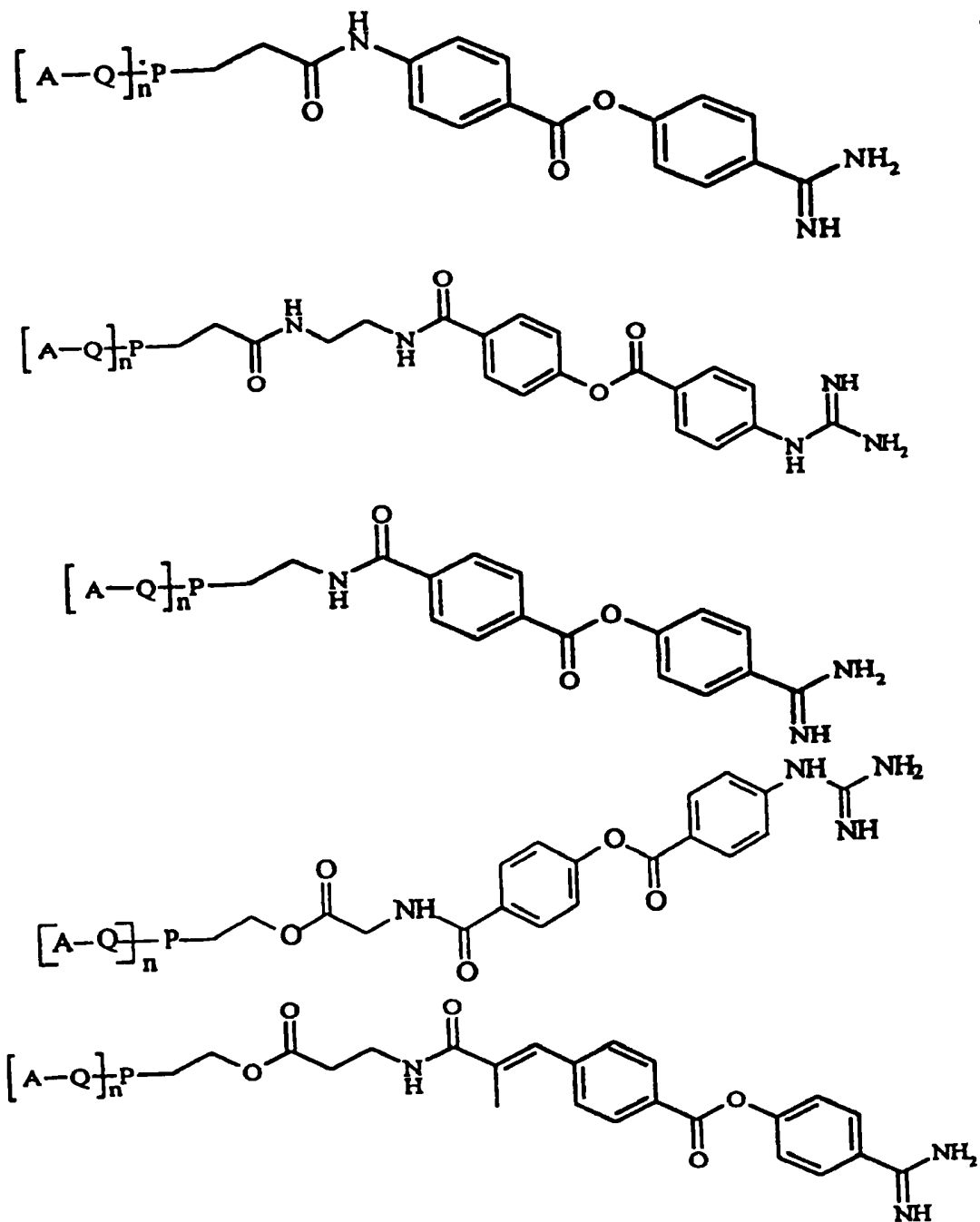


kde R^{12} je vodík, alkyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl a -AA, R^{13} je vodík, D je -O-, -S- a -NH- a kde m je v intervale od 5 do asi 1 000 monomérnych jednotiek, lepšie potom od 20 do asi 500 monomérnych jednotiek, ešte lepšie od 60 do asi 250 monomérnych jednotiek a najlepšie od 60 do asi 200 monomérnych jednotiek a:









Spôsob prípravy látok podľa navrhovaného vynálezu

Látky podľa navrhovaného vynálezu sú pripravené pomocou techník dobre známych v súčasnom stave techniky. Látky slúžiace ako východzí materiál použité pre prípravu látok podľa navrhovaného vynálezu sú pripravené pomocou techník dobre známych v súčasnom stave techniky alebo bežne komerčne dostupné

Je samozrejmosťou, že odborník v súčasnom stave techniky v organickej chémii je schopný vykonávať základné operácie bez podrobného návodu

Príklady týchto postupov sú uvedené v známych publikáciách ako je J. March, "Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons, 1992

Odborník v súčasnom stave techniky môže usúdiť, že niektoré reakcie je lepšie uskutočňovať pokiaľ sú niektoré funkčné skupiny maskované alebo chránené, a tým je možné zvýšiť výťažok reakcie a/alebo sa vyvarovať niektorých nežiadúcich reakcií. Tieto vedľajšie reakcie sú uvedené v literatúre a sú dobre známe každému odborníkovi v odbore. Príklady množstva manipulácií sú uvedené napríklad v T. Greene, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1981

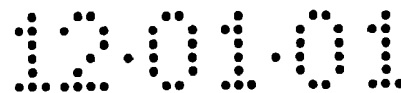
Látky podľa navrhovaného vynálezu môžu mať jedno alebo viac chirálnych centier. Výsledkom je, že je možné pripraviť selektívne rôzne optické izoméry, vrátane diastereoizomérov a enantiomérov vo väčšej miere než iné, napríklad použitím chirálnych východziech materiálov, katalyzátorov a rozpúšťadiel alebo je možné pripraviť všetky stereoizoméry alebo optické izoméry vrátane diastereoizomérov a enantiomérov súčasne (racemická zmes). Teda látky podľa navrhovaného vynálezu môžu existovať ako racemická zmes, zmes optických izomérov, vrátane diastereoizomérov a enantiomérov alebo je možné stereoizoméry oddeliť rôznymi technikami známymi v súčasnom stave techniky ako sú napr. chirálne soli alebo chirálna chromatografia.

Naviac je známe, že niektorý optický izomér, vrátane diastereoizoméru a enantioméru môže mať lepšie vlastnosti než ostatné. V nárokoch je teda zrejmé, že pokiaľ sa nárokuje racemická zmes, je zrejmé, že sa myslia obidva optické izoméry, vrátane diastereoizomérov a enantiomérov alebo stereoizoméry v podstate izolované sa myslia tiež.

Ďalej je uvedená základná technika syntézy esterov a amidov poly(alkylénoxidových) polymérov. Ďalšie nelimitujúce príklady ilustrujú konkrétnejšie spôsoby prípravy rôznych látok podľa navrhovaného vynálezu.

Zoznam skratiek

N,N-dimetylformamid	DMF
N,N-dimetylacetamid	DMA
1-metyl-2-pyrolidinón	NMP
1,3-dicyklohexylkarbodiimid	DCC
1,3-diizopropylkarbodiimid	DIC
chlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-karbodiimidu	EDCI



4-dimetylamino-pyrolidín

DMAP

1-hydroxybenzotriazolhydrát

HOBt

Esterifikácia poly(alkylénoxidov)

Poly(alkylénoxidové) polyméry obsahujúce metyléter na jednom konci polyméru a obsahujúce aspoň jeden voľný hydroxyl sú rozpustené v rozpúšťadle vhodnom pre esterifikáciu. Vhodné rozpúšťadlá pre esterifikáciu sú acetonitril, DMF, DMA, p-dioxán, NMP, dichlórmetán a chloroform. Vhodnejšími rozpúšťadlami sú acetonitril, DMF, p-dioxán, NMP, dichlórmetán. Najvhodnejšími rozpúšťadlami sú acetonitril, DMF, NMP, dichlórmetán.

V inertnej atmosfére sú polymér a vhodne chránená karboxylová kyselina rozpúšťané vo vhodnom rozpúšťadle pri izbovej teplote.

Potom sa pridá iniciačné činidlo. Môže sa jednáť o DCC, DCI, EDCI. Esterifikácia poly(alkylénoxidov) sa môže zefektívniť pridaním 0,1 až 10,0 ekvivalentov DMAP.

Reakcia prebieha za stáleho miešania pri laboratórnej teplote 8 až 18 hodín. Priebeh reakcie sa môže monitorovať pomocou TLC na silikagéli a Dragendorffovho činidla (6,6 g chloridu bárnateho, 0,11 g subnitratu bizmutitého, 2,7 g jodidu draselného vo vode (73 ml) a kyseliny octovej (15 ml), deriváty poly(alkylénoxidov) sa sfarbia na oranžovo). Akonáhle je reakcia ukončená, reakčný roztok sa prefiltruje a filtrát sa zriedi dietyléterom pri teplote medzi -10 °C a asi 25 °C, lepšie potom pri teplote medzi 0 °C a asi 4 °C, kým nevznikne zrazenina. Inou možnosťou je naliať filtrát do nadbytku dietyléru za stáleho miešania pri teplote medzi -10 °C a asi 25 °C, lepšie potom pri teplote medzi 0 °C a asi 4 °C, kým z roztoku nevypadne esterifikovaný polymér. Pevná fáza sa premyje vodou a odváži. Ďalšie prečistenie, pokiaľ je nutné, sa môže uskutočniť rekryštalizáciou napríklad v horúcom etanole.

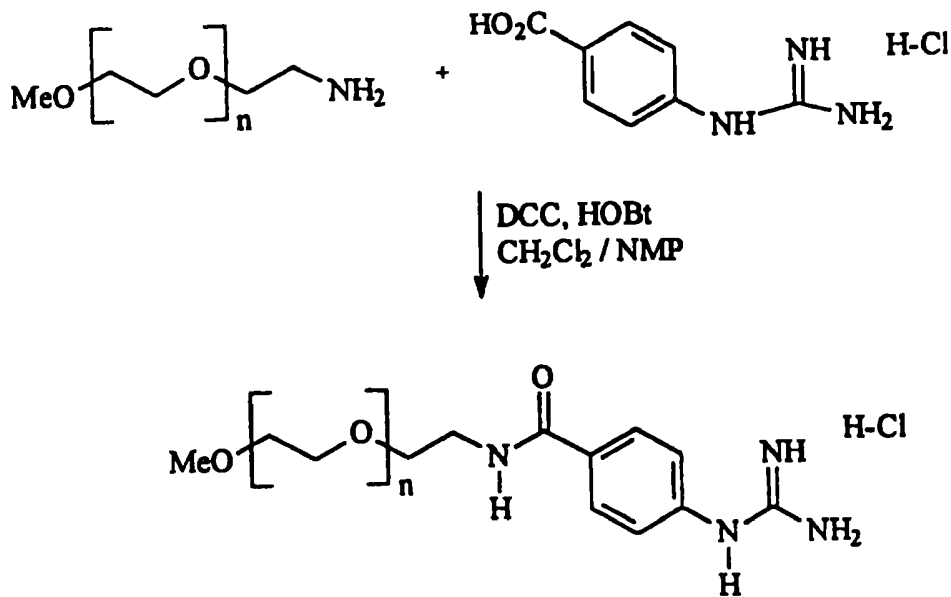
Amidy sa môžu pripraviť za podobných podmienok ako sú uvedené vyššie pri použití zodpovedajúcich východných materiálov, čo je každému odborníkovi v odbore jasné.

Nasledujúce nelimitujúce príklady slúžia len k ilustrácii prostriedkov podľa navrhovaného vynálezu vrátane tých konkrétnych variantov, kde sa nepoužíva ani ester, ani amid poly(alkylénoxidov).

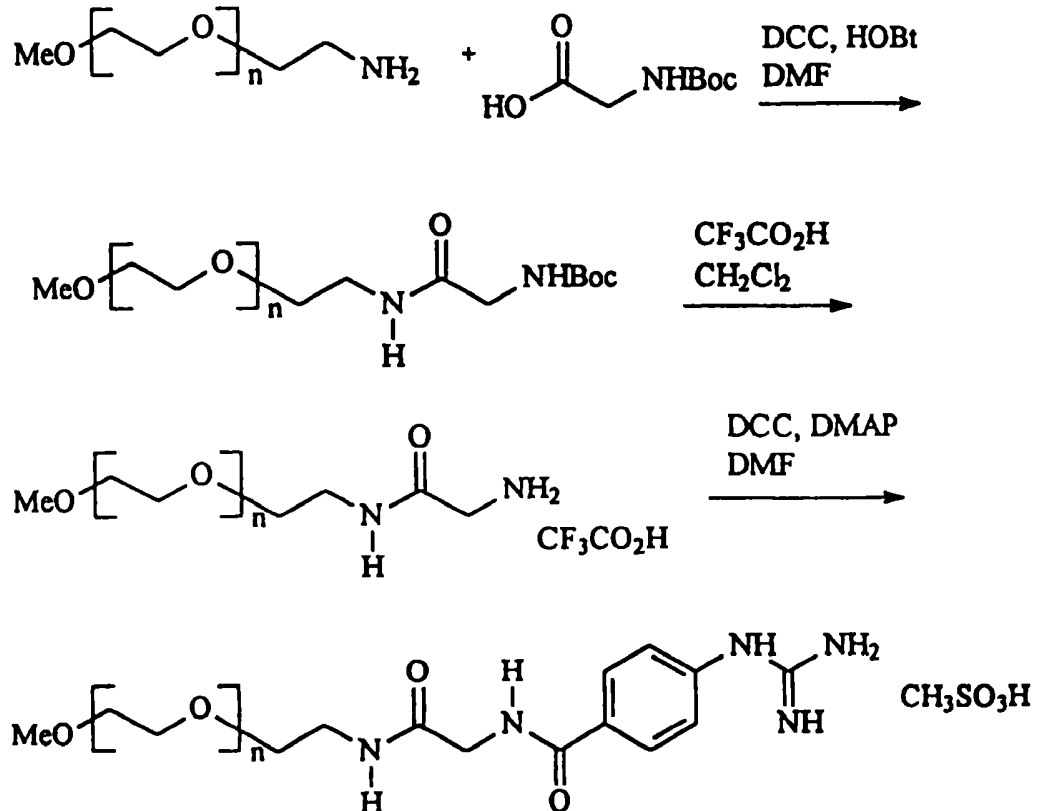
Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1. Chlorid N-4-guanidínobenzoyl-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléru

2-aminoethyl-poly(etylénglykol)monometyléter ($M_n \sim 5\,000$, 0,50 g, 0,1 mmol), chlorid kyseliny 4-guanidínobenzoovej (0,22 g, 1 mmol) a HOBt (0,14 g, 1 mmol) sa rozpustia v zmesi NMP a dichlórmetánu (1:1, 3 ml). Pridá sa 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (DCC) (0,21 g, 1 mmol) a reakcia prebieha za stáleho miešania cez noc pri laboratórnej teplote. Zmes sa potom filtruje a filtrát sa naleje do ľadového éteru. Získaná zrazenina sa premyje dietyléterom a rekryštalizuje sa z horúceho etanolu tak, aby vznikol chlorid N-4-guanidínbenzoyl-2-aminoethyl-poly(etylénglykol)monometyléteri vo forme bieleho prášku.



Príklad 2. Metánsulfonát N-[N-(4-guanidínbenzoyl)-glycyl]-2-aminoethyl-poly(etylénglykol) monometyléteri



A N-[N-(terc-butoxykarbonyl)-glycyl]-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléter

2-aminoetyl poly(etylénglykol)monometyléter ($M_n \sim 5\ 000$, 1,00 g, 0,2 mmol), N-(terc-butoxykarbonyl)-glycín (0,2 g, 5 ekv.) a HOBt (0,14 g, 5 ekv.) sa rozpustí v 20 ml DMF pri laboratórnej teplote v atmosfére argónu. Po 10 minútach sa pridá DCC (0,2 g, 5 ekv.) a reakcia prebieha za stáleho miešania cez noc pri laboratórnej teplote. Zmes sa potom filtruje a filtrát sa naleje do ľadového éteru tak, aby vznikla biela zrazenina. Získaná zrazenina sa rekryštalizuje z horúceho etanolu tak, aby vznikol N-[N-(terc-butoxykarbonyl)-glycyl]-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléter.

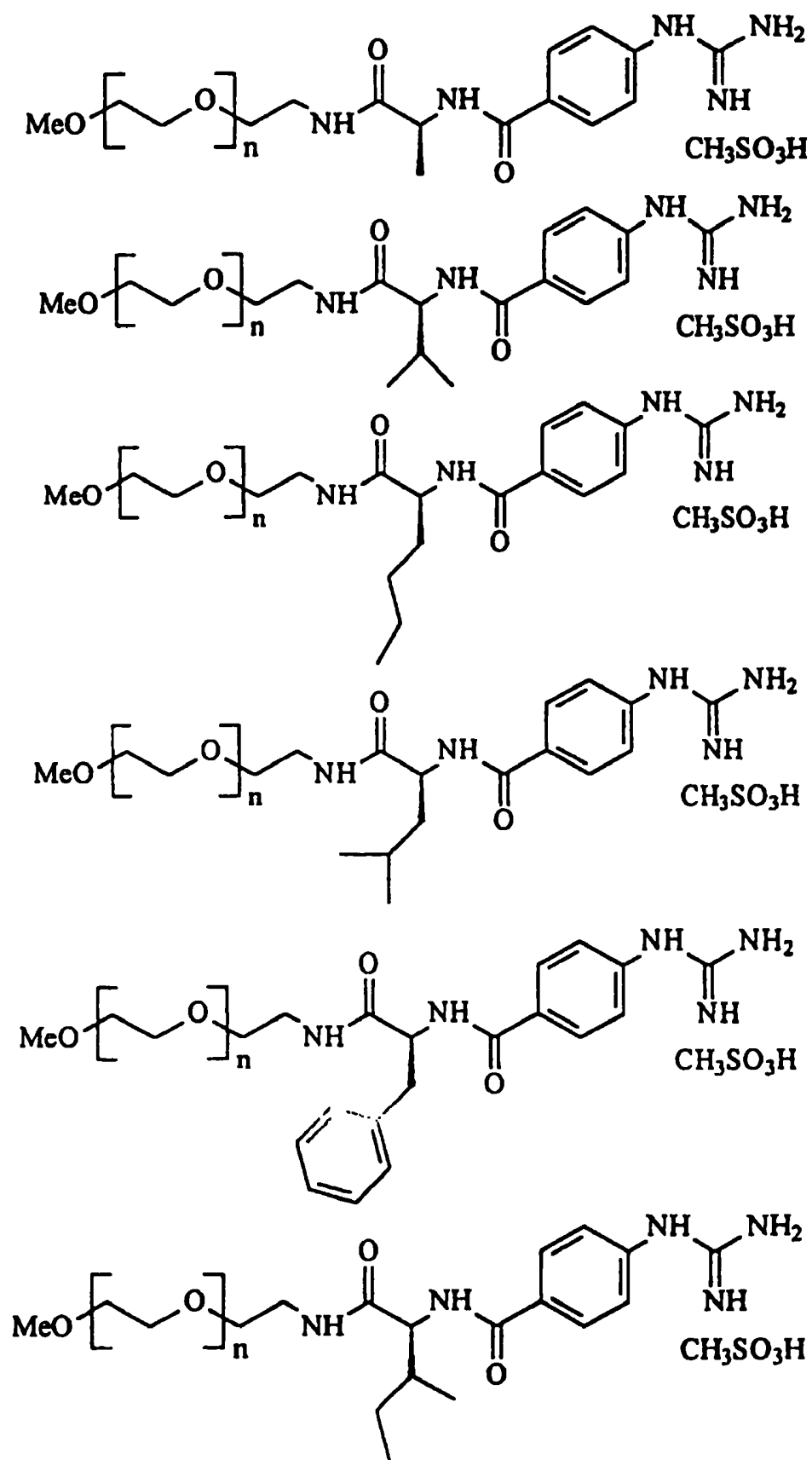
B trifluóroctan N-glycyl-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléteru.

Produkt z kroku A (0,93 g, 0,2 mmol) sa rozpustí v 12 ml zmesi 50 % kyseliny trifluóroctovej a dichlórmetánu a mieša sa pri laboratórnej teplote po dobu 4 hodín. Reakčná zmes sa zriedi ľadovým éterom tak, aby vznikol trifluóroctan N-glycyl-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléter vo forme bielej zrazeniny, ktorá sa získa filtráciou.

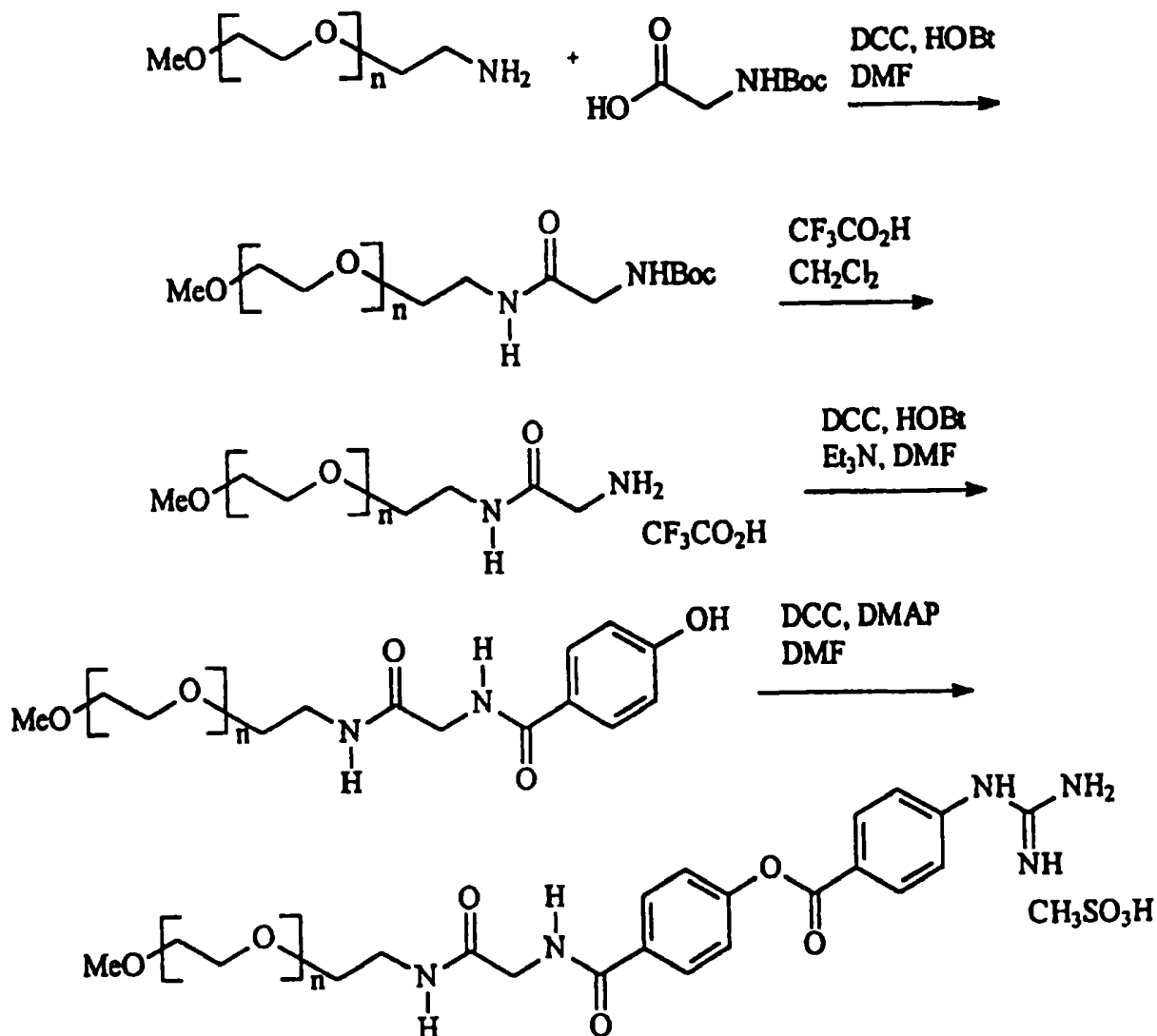
C metánsulfonát N-[N-(4-guanidínobenzoyl)-glycyl]-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléteru

Produkt z kroku B (0,9 g, 0,19 mmol), metánsulfonát kyseliny 4-guanidínobenzoovej (0,5 g, 10 ekv.), trietylamín (1 ekv.) a DMAP (0,2 g, 10 ekv.) sa rozpustí v 25 ml DMF. Pridá sa DCC (0,4 g, 10 ekv.) a roztok sa 18 hodín inkubuje za stáleho miešania pri laboratórnej teplote, v atmosfére argónu. Zmes sa potom filtruje a filtrát sa zriedi ľadovým éterom tak, aby vznikla zrazenina. Získaná zrazenina sa rekryštalizuje z horúceho etanolu tak, aby vznikol metánsulfonát N-[N-(4-guanidínobenzoyl)-glycyl]-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléter vo forme bieleho prášku.

Nasledujúce látky sa môžu pripraviť pomocou postupu popísaného v príklade 2 za použitia príslušných východných materiálov:

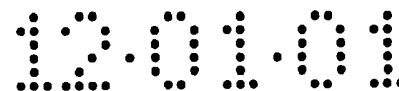


Příklad 3. Metánsulfonát N-[N-(4-guanidinobenzoyl)-benzoylglycyl]-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléteri



A N-[N-(terc-butoxykarbonyl)-glycyl]-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléter:

2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléter ($M_n \sim 5\,000$, 1,00 g, 0,2 mmol), N-(terc-butoxykarbonyl)-glycín (0,2 g, 5 ekv.) a HOBt (0,14 g, 5 ekv.) sa rozpustí v 20 ml DMF pri laboratórnej teplote a v atmosfére argónu. Po 10 minútach sa pridá DCC (0,2 g, 5 ekv.) a reakcia prebieha za stáleho miešania 18 hodín pri laboratórnej teplote. Zmes sa potom filtruje a filtrát sa vleje do ľadového éteri tak, aby vznikla biela zrazenina. Získaná zrazenina sa rekryštalizuje z horúceho etanolu tak, aby vznikol N-[N-(terc-butoxykarbonyl)-glycyl]-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléter



B trifluóroctan N-glycyl-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléteri

Produkt z kroku A (0,93 g, 0,2 mmol) sa rozpustí v 12 ml zmesi 50 % kyseliny trifluóroctovej a dichlórmetánu a mieša sa pri laboratórnej teplote po dobu 4 hodín. Reakčná zmes sa zriedi ľadovým éterom tak, aby vznikol trifluóroctan N-glycyl-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléteri vo forme bielej zrazeniny, ktorá sa získa filtráciou.

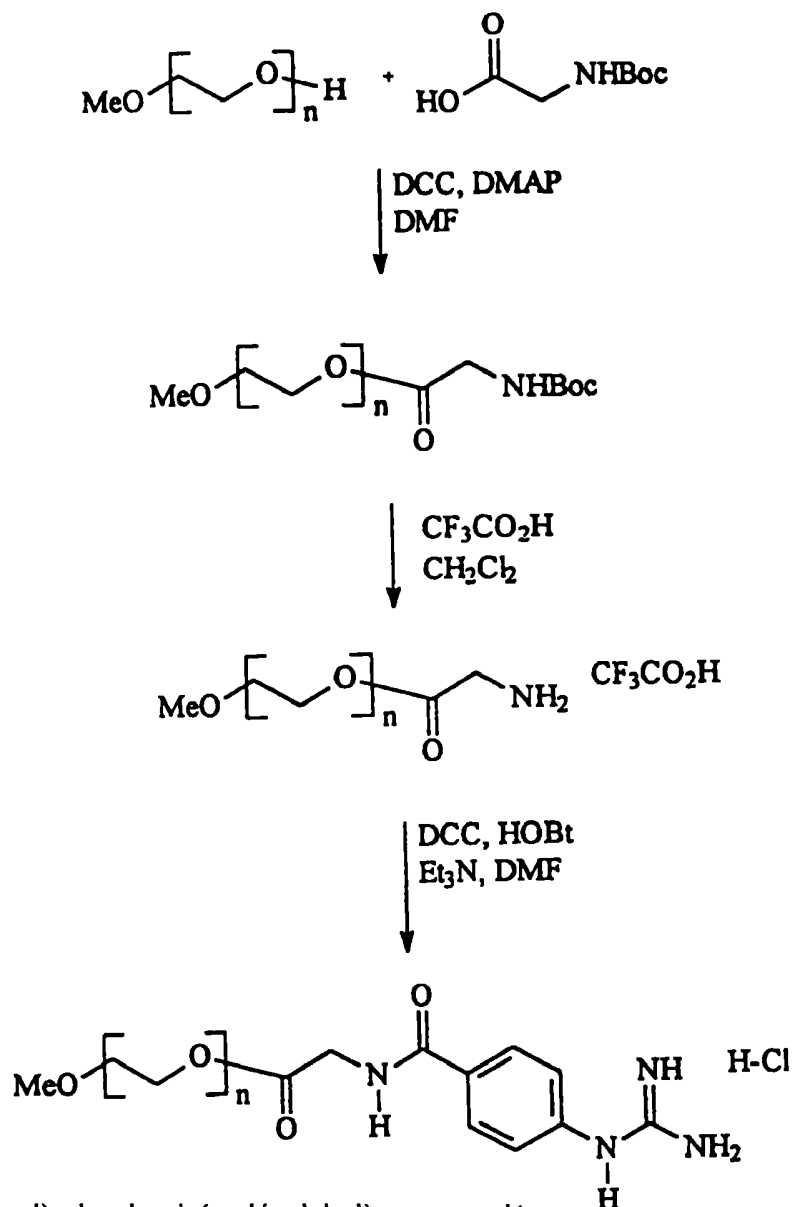
C N-[N-(4-hydroxybenzoyl)-glycyl]-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléter

Produkt z kroku B (0,2 g, 0,04 mmol) sa rozpustí v 10 ml DMF a mieša sa pri laboratórnej teplote v atmosfére argónu. Pridá sa 1 ekvivalent trietylaminu. Potom sa pridá HOBt (10 ekv.) a kyselina 4-hydroxybenzoová (10 ekv.). Po 10 minútach sa pridá DCC (0,83 g, 10 ekv.) a roztok sa cez noc inkubuje za stáleho miešania. Zmes sa potom filtruje a filtrát sa zriedi ľadovým éterom tak, aby vznikla zrazenina. Získaná zrazenina sa rekryštalizuje z horúceho etanolu tak, aby vznikol metánsulfonát N-[N-(4-hydroxybenzoyl)-glycyl]-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléter vo forme bieleho prášku.

D. Metánsulfonát N-[N-(4-guanidínobenzoyl)-benzoylglycyl]-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléteri:

Produkt z kroku C (0,15 g, 0,03 mmol), metánsulfonát kyseliny 4-guanidínobenzoovej (0,083 g, 0,03 mmol) a DMAP (0,05 g, 0,04 mmol) sa rozpustí v 10 ml DMF. Pridá sa DCC (0,062 g, 0,03 mmol) a roztok sa 18 hodín inkubuje za stáleho miešania a pri laboratórnej teplote v atmosfére argónu. Zmes sa potom filtruje a filtrát sa zriedi ľadovým éterom tak, aby vznikla zrazenina. Získaná zrazenina sa rekryštalizuje z horúceho etanolu tak, aby vznikol metánsulfonát N-[N-(4-guanidínobenzoyl)-benzoylglycyl]-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléteri vo forme bieleho prášku.

Příklad 4. Chlorid N-(4-guanidínobenzoyloxy)-glycyl-poly(etylénglykol)monoetyléter



A. N-(terc-butoxykarbonyl)-glycyl-poly(etylénglykol)monometyléter:

Poly(etylénglykol)monometyléter ($M_n \sim 5\,000$, 5,00 g, 1,0 mmol), N-(terc-butoxykarbonyl)-glycín (1,75 g, 10 mmol) a DMAP (0,12 g, 1 mmol) sa rozpustia v 40 ml DMF. K tomuto roztoku sa pridá DCC (2,06 g, 10 mmol) a reakcia prebieha za stáleho miešania 18 hodín pri laboratórnej teplote. Zmes sa potom filtruje a filtrát sa naleje do ľadového éteru tak, aby vznikla biela zrazenina. Získaná zrazenina sa 3-krát premyje éterom a rekryštalizuje sa z horúceho etanolu tak, aby vznikol N-(terc-butoxykarbonyl)-glycyl-poly(etylénglykol) monometyléter

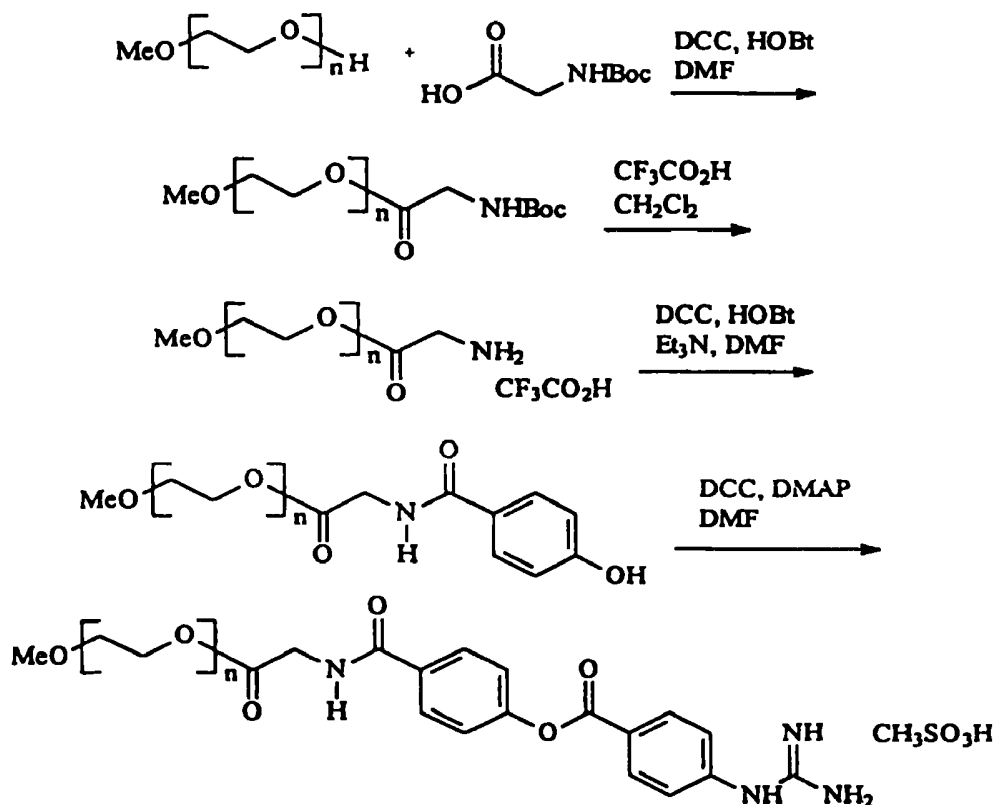
B trifluóroctan glycyl-poly(etylénglykol)monometyléteri

Produkt z kroku A (1,03 g, 0,21 mmol) sa rozpustí v 20 ml zmesi 50 % kyseliny trifluóroctovej a dichlórmetánu sa mieša sa pri laboratórnej teplote po dobu 4 hodín. Reakčná zmes sa zriedi ľadovým éterom tak, aby vznikol trifluóroctan glycyl-poly(etylénglykol)monometyléteri vo forme bielej zrazeniny, ktorá sa získa filtráciou

C Chlorid N-(4-guanidínobenzoyloxy)-glycyl-poly(etylénglykol)monometyléter

K produktu z kroku B (0,2 g, 0,04 mmol) sa pridá chlorid kyseliny 4-guanidínobenzoovej (0,086 g, 0,4 mmol), HOBt (0,054 g, 0,4 mmol) a 10 ml DMF. Pridá sa trietylamin (6 μ l) a DCC (0,083 g, 0,4 mmol) naraz a roztok sa cez noc inkubuje za stáleho miešania pri laboratórnej teplote. Zmes sa potom filtruje a filtrát sa zriedi ľadovým éterom tak, aby vznikla zrazenina, ktorá sa premyje éterom. Získaná zrazenina sa rekrystalizuje z horúceho etanolu tak, aby vznikol chlorid N-(4-guanidínobenzoyloxy)-glycyl-poly(etylénglykol)monometyléter vo forme bieleho prášku

Príklad 5. Metánsulfonát N-[4-(4-guanidínobenzoyloxy)-benzoyl]-glycyl-poly(etylénglykol)monometyléteri



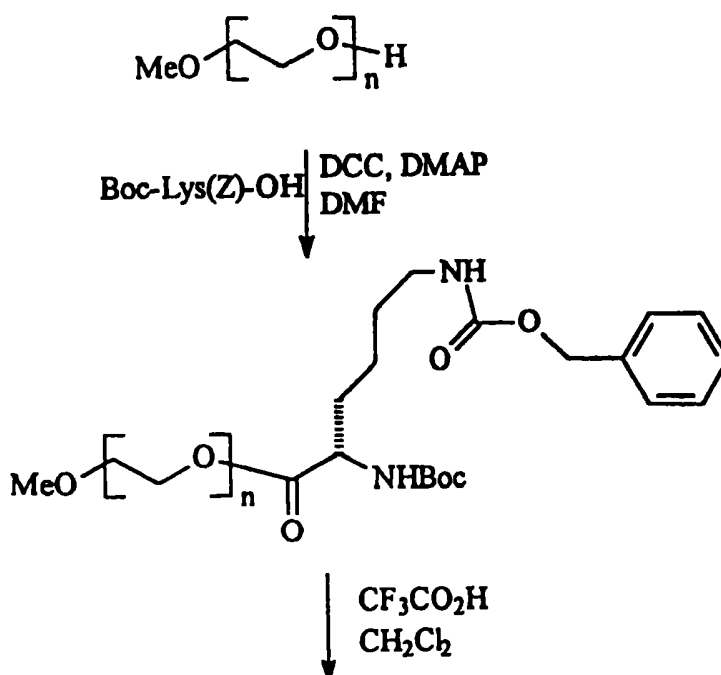
A. N-(4-hydroxybenzyloxy)-glycyl-poly(etylénglykol)monometyléter

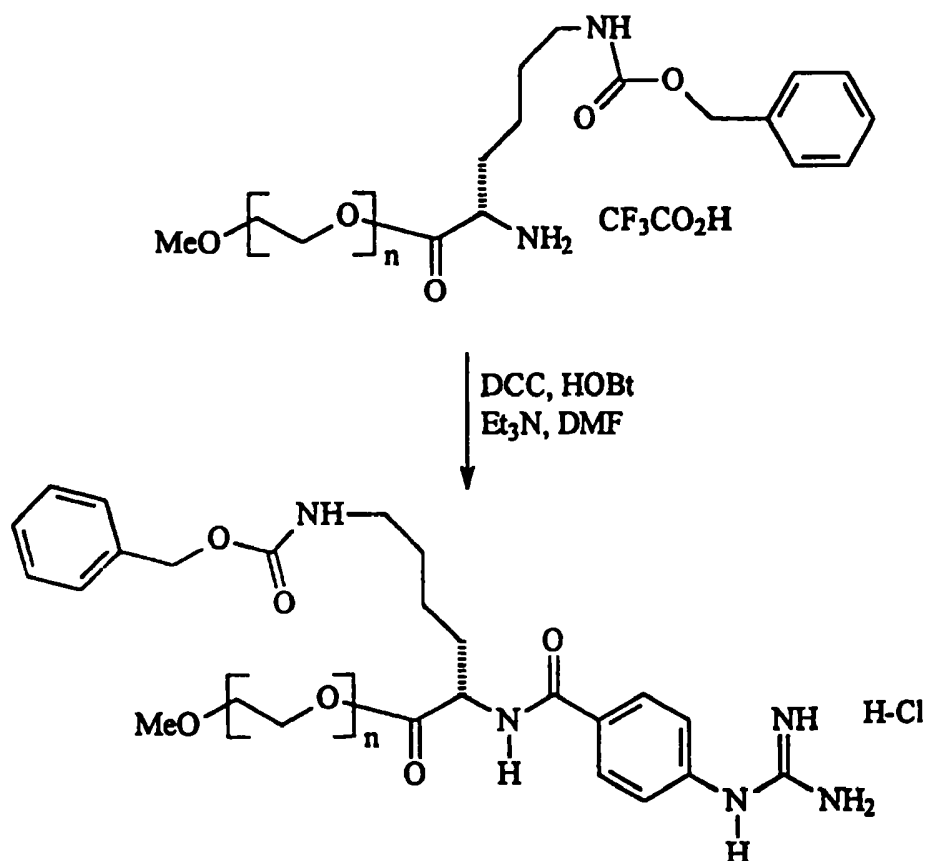
Trifluóroctan glycyl-poly(etylénglykol)monometyléter (pripravený podľa návodu uvedeného v príklade 4 A až B) (0,2 g, 0,038 mmol) sa rozpustí v 10 ml DMF pri laboratórnej teplote v atmosfére argónu. K reakčnej zmesi sa postupne pridá trietylamin (1 ekv), HOBt (0,06 g, 0,44 mmol) a kyselina 4-hydroxybenzoová (0,06 g, 0,43 mmol). Nakoniec sa pridá DCC (0,09 g, 10 ekv) a reakcia prebieha za stáleho miešania 16 hodín. Produktom je N-(4-hydroxybenzyloxy)-glycyl-poly(etylénglykol)monometyléter vo forme bieleho prášku.

B Metánsulfonát N-[4-(4-guanidínobenzoyloxy)-benzoyl]-glycyl-poly(etylénglykol)monometyléteru.

Produkt z kroku A (0,132 g, 0,03 mmol), metánsulfonát kyseliny 4-guanidínobenzovej (0,09 g, 0,33 mmol) sa rozpustí v 10 ml DMF. Pridá sa DCC (0,07 g, 0,032 mmol) a roztok sa 18 hodín inkubuje za stáleho miešania pri laboratórnej teplote. Zmes sa filtruje a filtrát sa zriedi ľadovým éterom tak, aby vznikla zrazenina. Získaná zrazenina sa rekryštalizuje z horúceho etanolu tak, aby vznikol metánsulfonát N-[4-(4-guanidínobenzoyloxy)-benzoyl]-glycyl-poly(etylénglykol)monometyléteru vo forme bieleho prášku.

Príklad 6. Chlorid (N^α-4-guanidínobenzoyl-N^ε-benzyloxykarbonyl-L-lyzyl)-poly(etylénglykol)-monometyléteru:





A (N^α -(terc-butoxykarbonyl)- N^ϵ -benzyloxykarbonyl-L-lyzyl)-poly(etylénglykol)monometyléter

Poly(etylénglykol)monometyléter ($M_n \sim 5\,000$, 2,00 g, 0,4 mmol) sa preniesie do reakčnej nádoby. Potom sa pridá N^α -Boc- N^ϵ -benzyloxykarbonyl-L-lyzín (1,522 g, 4,0 mmol) a DMAP (0,12 g, 1 mmol) sa rozpustí v 15 ml DMF. K tomuto roztoku sa pridá DCC (2,06 g, 10 mmol) a reakcia prebieha za stáleho miešania 18 hodín pri laboratórnej teplote. Zmes sa potom filtruje a filtrát sa premyje dichlórmetánom. Kombinované filtráty sa zakonzentrujú vo vákuu na asi 10 ml a potom sa zakonzentrovaný filtrát za silného stáleho miešania naleje do 150 ml éteru. Získaná vzniknutá zrazenina na sklenej frite sa premyje éterom a vysuší za stáleho odsávania. Surový produkt sa rekryštalizuje z horúceho etanolu, opäť sa pozbiera na sklenej frite, premyje éterom a vysuší za stáleho odsávania tak, aby vznikol (N^α -(terc-butoxykarbonyl)- N^ϵ -benzyloxykarbonyl-L-lyzyl)-poly(etylénglykol)monometyléter vo forme bieleho prášku.

B Trifluóroctan N^ϵ -benzyloxykarbonyl-L-lyzyl-poly(etylénglykol)monometyléteri.

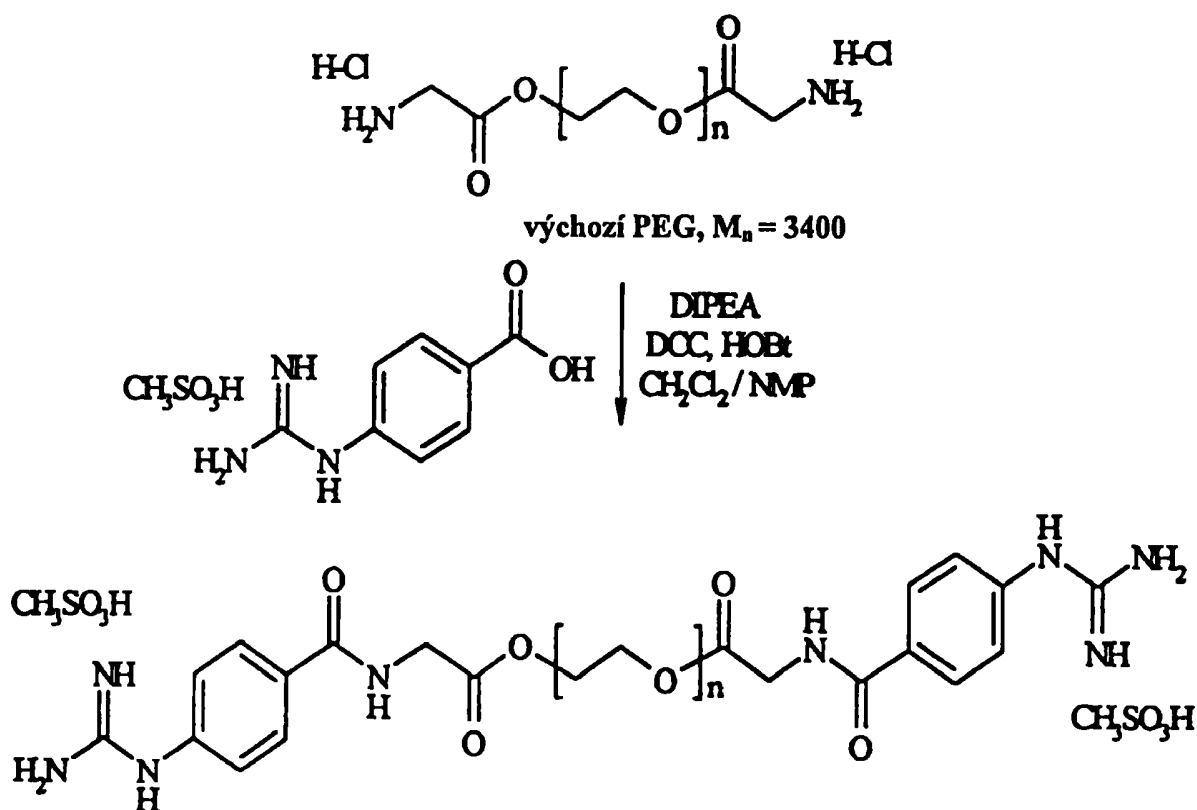
Produkt z kroku A (1,03 g, 0,21 mmol) sa rozpustí v 10 ml zmesi 50 % kyseliny trifluóroctovej a dichlórmetánu a mieša sa pri laboratórnej teplote po dobu 4 hodín. Reakčná zmes sa zriedi s 150 ml ľadového éteru. Vzniknutá zrazenina sa na sklenej frite premyje éterom

a vysuši za stáleho odsávania tak, aby vznikol trifluóroctan N^ε-benzyloxykarbonyl-L-lyzyl-poly(etylénglykol)monometyléteri vo forme bielej zrazeniny

C. Chlorid (N^α-4-guanidínobenzoyl-N^ε-benzyloxykarbonyl-L-lyzyl)-poly(etylénglykol)-monometyléteri:

Produkt z kroku B (0,1 g, 0,02 mmol) sa preniesie do reakčnej nádoby s magnetickým miešadlom. Pridá sa chlorid kyseliny 4-guanidínobenzoyl (0,04 g, 0,2 mmol), HOBt (0,03 g, 0,2 mmol) a zmes sa rozpustí v 2 ml dichlórmetánu a 1 ml NMP. Pridá sa trietylamín (5,6 μl) a DCC (0,04 g, 0,2 mmol) naraz a roztok sa 16 hodín inkubuje za stáleho miešania pri laboratórnej teplote v atmosfére argónu. Zmes sa potom filtruje a filtrát sa premyje dichlórmetánom. Filtráty sa zmiešajú a nalejú do éteri. Na sklenej frite vzniknutá zrazenina sa premyje dietyléterom tak, aby vznikol chlorid (N^α-4-guanidínobenzoyl-N^ε-benzyloxykarbonyl-L-lyzyl)-poly(etylénglykol)monometyléteri vo forme bieleho prášku

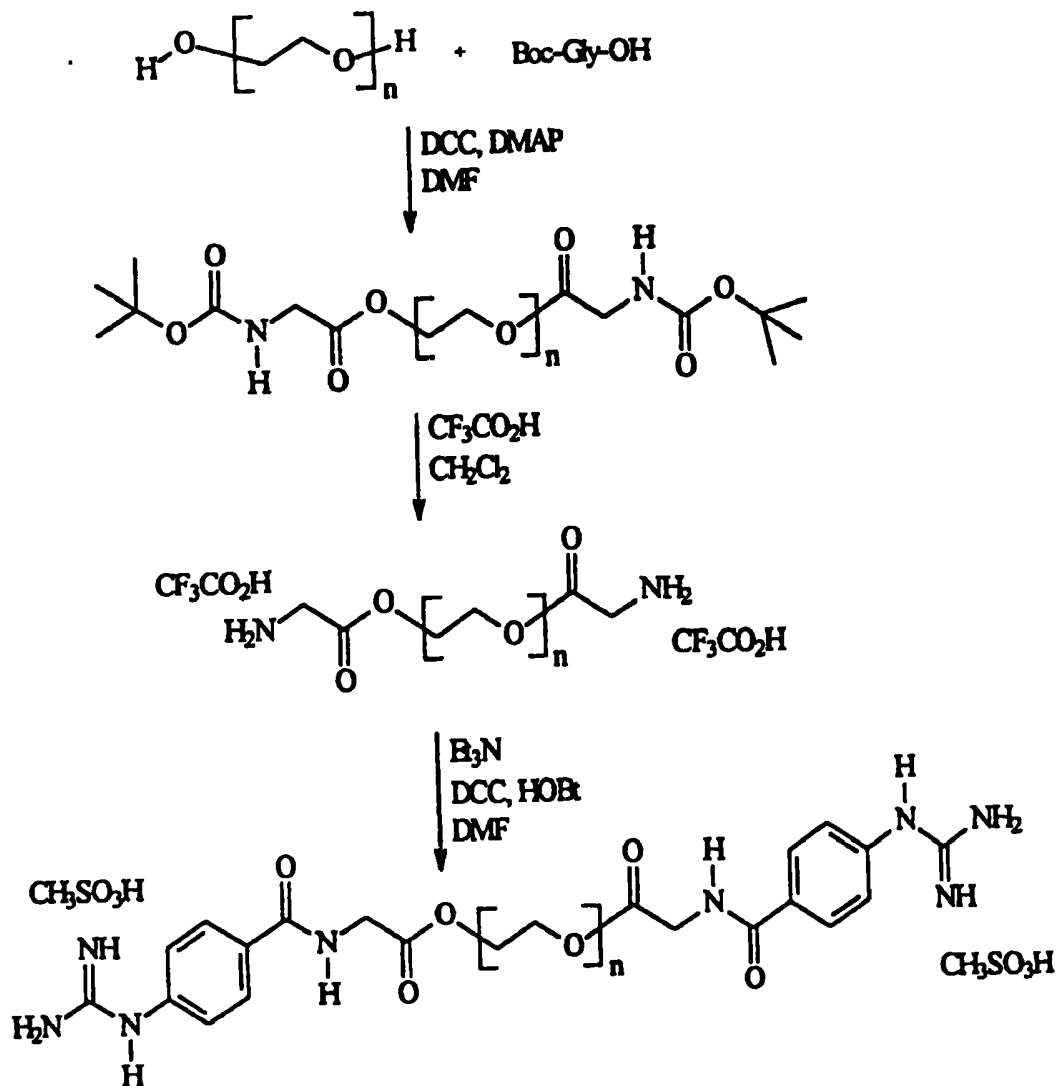
Príklad 7. Metánsulfonát bis-[N-(4-guanidínobenzoyl)-glycyl]-poly(etylénglykol):



Chlorid bis-glycyl-poly(etylénglykolu) ($M_n \sim 3400$, 0,4 g, 0,12 mmol), HOBt (0,318 g, 2,35 mmol) a metánsulfonát kyseliny 4-guanidínobenzoyl (0,65 g, 2,35 mmol) sa preniesie do

reakčnej nádoby a rozpustí sa v 9 ml dichlórmetánu. K tomuto roztoku sa pridá diizopropylénamin (45 μ l) a 4 ml NMP. Potom sa pridá DCC (0,49 g, 2,35 mmol) v 2 ml dichlórmetánu a reakcia prebieha za stáleho miešania 40 hodín pri laboratórnej teplote v atmosfére argónu. Zmes sa potom filtruje a filtrát sa premyje dietyléterom tak, aby vznikla na sklenej frite zrazenina. Surový produkt sa rozpustí v horúcom etanole a prenesie sa do chladničky (4 °C). Na sklenej frite vzniknutá zrazenina sa premyje ľadovým etanolom a dietyléterom a vysuší sa za stáleho odsávania tak, aby vznikol metánsulfonát bis-[N-(4-guanidínobenzoyl)-glycyl]-poly(etylénglykol) vo forme bieleho prášku.

Príklad 8. Metánsulfonát bis-[N-(4-guanidínobenzoyl)-glycyl]-poly(etylénglykol)



A. Bis-(N-(terc-butoxykarbonyl)-glycyl)-poly(etylénglykol):

Poly(etylénglykol) ($M_n \sim 8\,000$, 10,00 g, 1,25 mmol), N-(terc-butoxykarbonyl)-glycín (2,19 g, 12,55 mmol) a DMAP (0,092 g, 0,75 mmol) sa prenesie do reakčnej nádoby a rozpustí

sa v 100 ml DMF za stáleho miešania. Potom sa DCC (2,58 g, 12,5 mmol) a reakcia prebieha za stáleho miešania cez noc pri laboratórnej teplote v atmosfére argónu. Zmes sa potom filtruje a filtrát sa naleje do 900 ml ľadového éteru tak, aby vznikla zrazenina. Získaná vzniknutá zrazenina na sklenej frite sa premyje 200 ml dietyléteru a vysuší za stáleho odsávania tak, aby vznikol bis-(N-(terc-butoxykarbonyl)-glycyl)-poly(etylénglykol) ako pevná látka

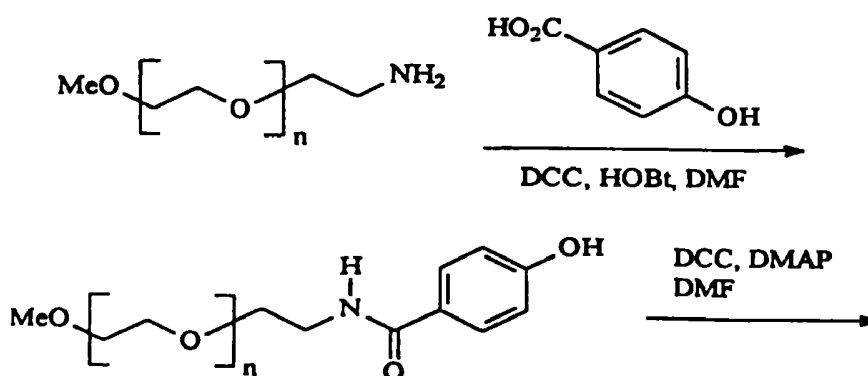
B Trifluóroctan bis-glycyl-poly(etylénglykolu)

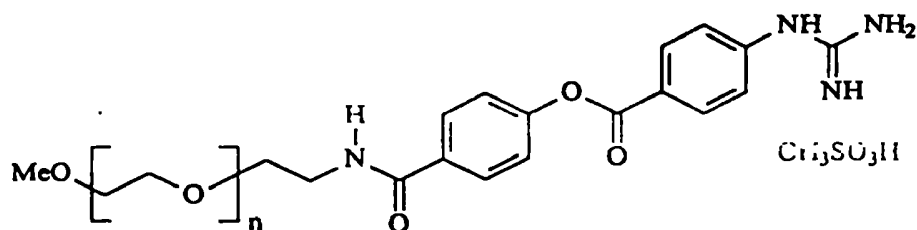
Produkt z kroku A sa preniesie do reakčnej nádoby a rozpustí sa v 50 ml 50 % zmesi kyseliny trifluóroctovej a dichlórmetánu a mieša sa pri laboratórnej teplote po dobu 1 hodiny. Reakčná zmes sa zriedi s 800 ml dietyléteru. Vzniknutá zrazenina sa na sklenej frite premyje 200 ml dietyléteru a vysuší za stáleho odsávania tak, aby vznikol trifluóroctan bis-glycyl-poly(etylénglykolu)

C Metánsulfonát bis-[N-(4-guanidínobenzoyl)-glycyl]-poly(etylénglykolu):

Produkt z kroku B (9,6 g, 1,2 mmol), metánsulfonát kyseliny 4-guanidínobenzoovej (3,30 g, 12 mmol) a HOBt (1,620 g, 12 mmol) sa preniesie do reakčnej nádoby a rozpustí v 100 ml DMF za stáleho miešania. Pridá sa trietylamín (350 μ l) a DCC (2,48 g, 12 mmol) a roztok sa 16 hodín inkubuje v atmosfére argónu. Zmes sa potom filtruje a filtrát sa zriedi s 800 ml éteru. Na sklenej frite vzniknutá zrazenina sa preniesie do chladničky (4 °C) na 72 hodín. Na sklenej frite získané kryštály sa premyjú ľadovým etanolom (200 ml) a éterom (3 krát 200 ml) a vysuší sa za stáleho odsávania tak, aby vznikol metánsulfonát bis-[N-(4-guanidínobenzoyl)-glycyl]-poly(etylénglykolu) vo forme bieleho prášku.

Príklad 9. N-[4-(4-guanidínobenzoyloxy)-benzoyl]-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)mono-metyléter





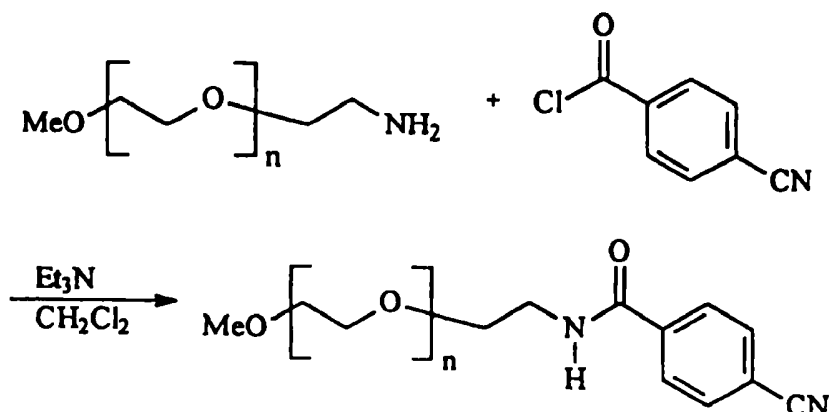
A. N-(4-hydroxybenzyloxy)-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol)monometyléter

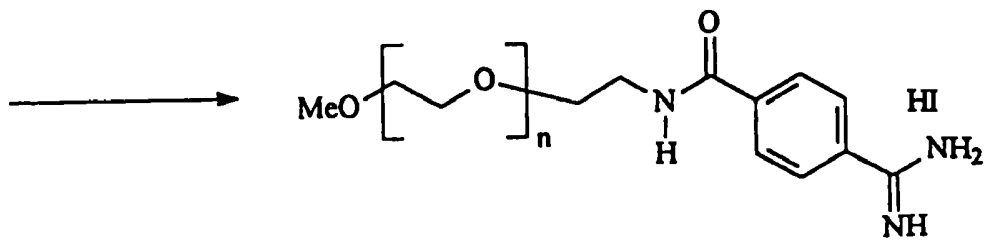
2-aminoethyl-poly(ethylenglykol)monometyléter ($M_n \sim 5\,000$, 1 g, 0,2 mmol), kyselina 4-hydroxybenzoová (0,14 g, 1,00 mmol) a HOBt (0,14 g, 1,00 mmol) sa rozpustí v 12 ml DMF. K reakčnej zmesi sa pridá DCC (0,206 g, 1 mmol) a reakcia prebieha za stáleho miešania 18 hodín v atmosfére argónu. Zmes sa potom filtruje a filtrát sa zriedi s 200 ml dietyléteru. Na sklenej frite získaná zrazenina sa premyje éterom a vysuší za stáleho odsávania tak, aby vznikol N-(4-hydroxybenzyloxy)-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol)monometyléter vo forme bieleho prášku.

B. Metánsulfonát N-[4-(4-guanidínobenzoyloxy)-benzoyl]-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol)monometyléteru:

Produkt z kroku A (0,89 g, 0,18 mmol), metánsulfonát kyseliny 4-guanidínobenzoovej (0,25 g, 0,89 mmol), DMAP (0,02 g, 0,15 mmol) sa rozpustia v 10 ml DMF. Pridá sa DCC (0,18 g, 0,89 mmol) a roztok sa 20 hodín inkubuje za stáleho miešania pri laboratórnej teplote v atmosfére argónu. Zmes sa potom filtruje a filtrát sa zriedi s 200 ml éteru. Na sklenej frite získaná zrazenina sa premyje éterom. Zrazenina sa rozpustí v horúcom etanole (75 ml), prefiltruje sa a prenesie do chladničky (4 °C) na 72 hodín. Na sklenej frite získané kryštály sa premyjú ľadovým éterom a dietyléterom a vysušia za stáleho odsávania tak, aby vznikol metánsulfonát N-[4-(4-guanidínobenzoyloxy)-benzoyl]-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol)monometyléteru vo forme bieleho prášku

Príklad 10. Jodid N-(4-benzamidino)-2-aminoethyl-poly(ethylenglykol)monometyléteru





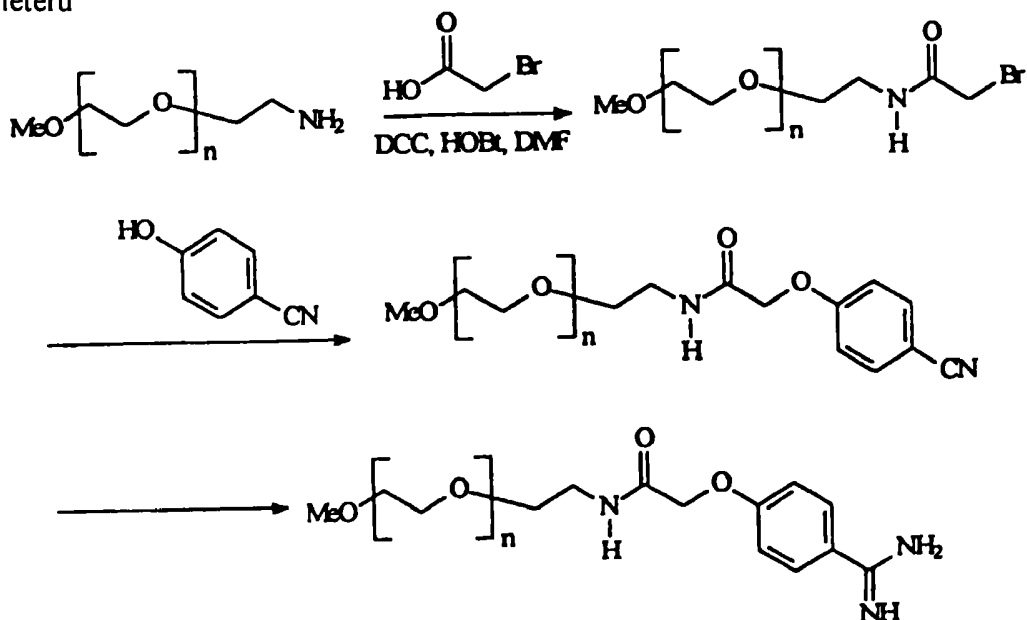
A N-(4-kyanobenzoyl)-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléter:

2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléter ($M_n \sim 5\ 000$, 0,1 g, 0,02 mmol) a trietylamin (1,1 ekv.) sa rozpustí v 10 ml dichlórmetánu. Za stáleho miešania v atmosfére argónu sa pridá 4-kyanobenzyl chlorid (1,1 ekv.). Reakcia prebieha za stáleho miešania 1 hodinu a potom sa zmes zriedi ľadovým éterom tak, aby vznikol N-(4-kyanobenzoyl)-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléter, ktorý sa získa filtráciou vo forme bieleho prášku.

B. Jodid N-(4-benzamidino)-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléteru:

Produkt z kroku A (0,06 g, 0,012 mmol) sa rozpustí v 3 ml pyridínu. Potom sa pridá trietylamin. Roztok sa nasýti sírovodíkom a za stáleho miešania sa inkubuje 18 hodín pri laboratórnej teplote. Zelenohnedý roztok sa prečistí argónom a zriedi s 5 ml dichlórmetánu. Potom sa roztok riedi éterom, kým nevznikne zrazenina. Tá sa preniesie do inej reakčnej nádoby v 4 ml p-dioxánu. K žltkastému roztoku sa pridá 0,2 ml metyljodidu a roztok sa inkubuje za stáleho miešania cez noc pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa zakoncentruje vo vákuu a potom sa znovu rozpustí v 3 ml metanolu. K zmesi sa pridá octan amónny (0,02 g) a zmes sa zahrieva pod spätným chladičom po dobu 4 hodín. Potom sa metanol odstráni a zvyšok sa premyje ľadovým éterom. Výsledkom je jodid N-(4-benzamidino)-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléteru.

Príklad 11. Jodid N-[4-(aminoiminometyl)fenyloxy]-acetyl-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)-monometyléteru



A N-bromoacetyl-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléter.

2-aminoetyl-poly(etylénglykol)-monoetyléter ($M_n \sim 5\ 000$, 0,4 g, 0,08 mmol) a HOBt (0,11 g, 0,8 mmol) sa rozpustí v 3 ml dichlórmetánu. Postupne sa pridáva kyselina bromooctová (0,11 g, 0,8 mmol) a DCC (0,17 g, 0,8 mmol). Potom sa pridá NMP (0,5 ml) a reakcia prebieha za stáleho miešania 1 hodinu pri laboratórnej teplote. Zmes sa potom filtruje a filtrát sa naleje do ľadového dietyléteru. Vzniká N-bromoacetyl-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléter, ktorý je použiteľný bez ďalšieho prečisťovania.

B N-(4-kyanofenoxy)-acetyl-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléter:

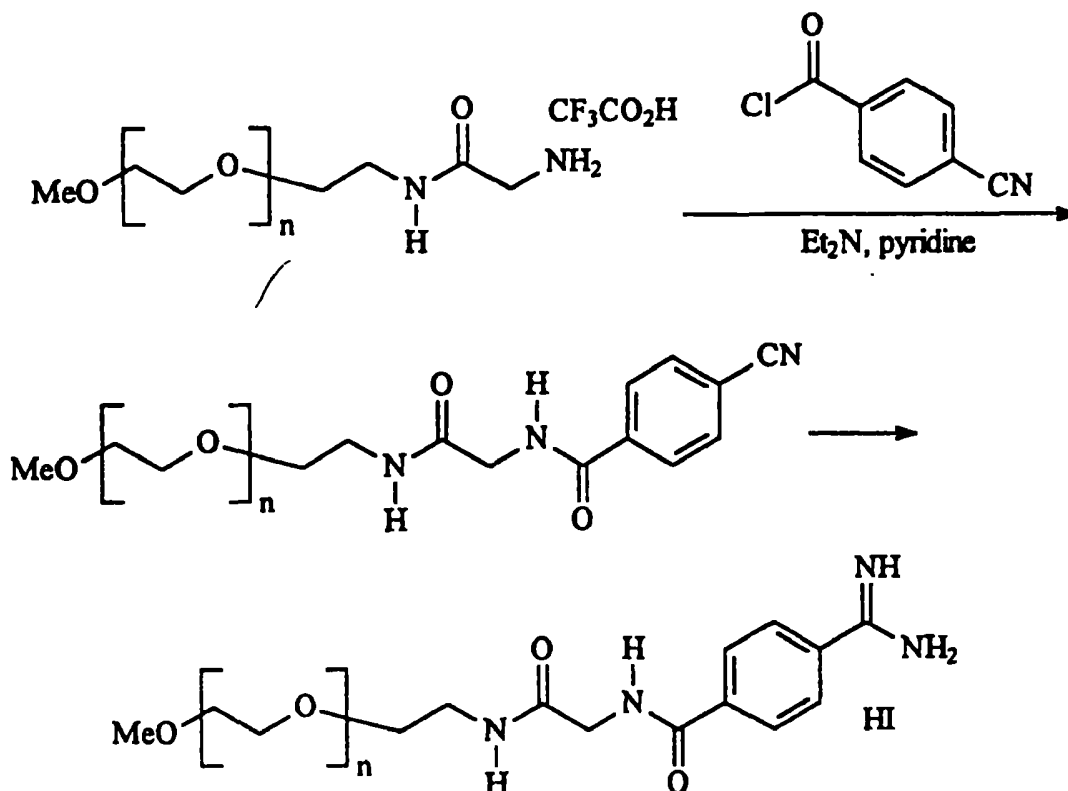
Produkt z kroku A spolu s 4-kyanofenolom (0,03 g, 0,24 mmol) sa preniesie do reakčnej nádoby a rozpustí v bezvodom DMF (5 ml). Potom sa pridá bezvodý uhličitan cézny (0,1 g, 0,32 mmol) a reakcia prebieha za stáleho miešania 18 hodín pri laboratórnej teplote. Zakalený roztok sa potom filtruje a filtrát sa zakoncentruje vo vákuu. K vzniknutému roztoku sa pridá éter tak, aby vznikla žltá zrazenina, ktorá sa premyje éterom. Vzniknutá zrazenina sa rozpustí v dichlórmetáne (2 ml) a po filtrácii sa roztok preleje do éteru. Vznikne zrazenina, ktorá sa premyje 10 % izopropanolom v éteri a potom éterom a vysuší sa za stáleho odsávania. Surový produkt sa rekryštalizuje z horúceho etanolu tak, aby vznikol N-(4-kyanofenoxy)-acetyl-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléter vo forme bieleho prášku.

C. jodid N-[4-(aminoiminometyl)fenyloxy]-acetyl-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléteru:

Produkt z kroku B (0,06 g, 0,012 mmol) sa rozpustí v zmesi trietylamínu (200 μ l) a pyridínu (2 ml). Roztok sa nasýti sírovodíkom a za stáleho miešania sa inkubuje 18 hodín pri laboratórnej teplote. Zelenohnedý roztok sa prečistí argónom a zriedi 1 ml dichlórmetánu. Potom sa roztok naleje do ľadového dietyléteru tak, aby vznikla zrazenina, ktorá sa premyje éterom a vysuší za stáleho odsávania. Zrazenina sa preniesie do inej reakčnej nádoby v 2 ml p-dioxánu a 2 ml metyljodidu. Zmes sa zahrieva v argónovej atmosfére na 50 °C po dobu 1,5 hodiny. Pary sa odsajú vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v metanole (2 ml). Pridá sa octan amónny (0,02 g, 0,2 mmol) a zmes sa zahrieva pod chladičom v argónovej atmosfére po dobu 3 hodín, ochladí sa na laboratórnu teplotu a mieša sa cez noc. Pary sa odsajú vo vákuu a zvyšok sa titruje 2 ml dichlórmetánu, filtruje sa a filtrát sa preniesie do ľadového dietyléteru. Vzniknutý produkt sa pozbiera, rekryštalizuje z horúceho etanolu tak, aby vznikol jodid N-[4-

(aminoiminometyl)fenyloxy]-acetyl-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléteri vo forme bieleho prášku

Príklad 12. Jodid N-[4-(aminoiminometyl)benzoyl]-glycyl-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléteri:



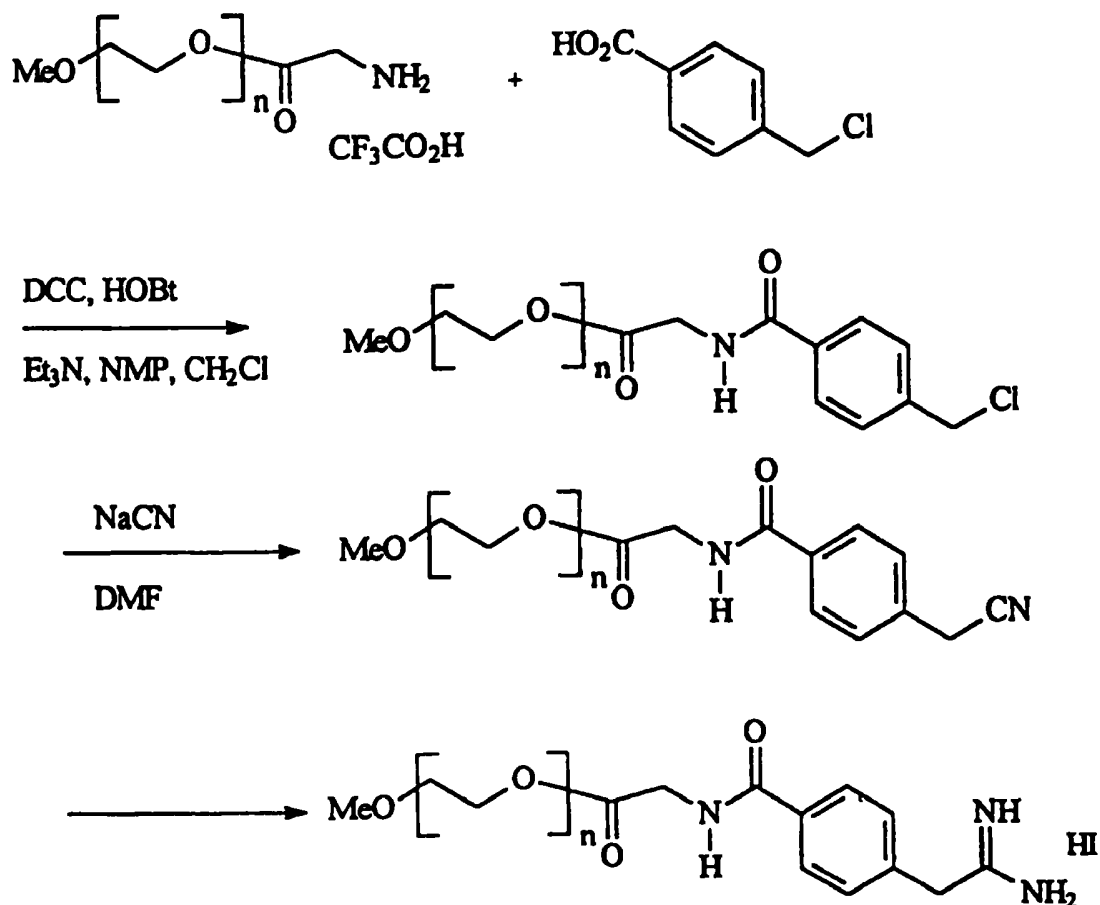
A. [N-(4-kyanobenzoyl)-glycyl]-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléteri

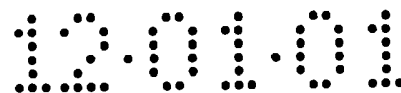
Trifluóroctan N-glycyl-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléteri ($M_n \sim 5\,000$, 0,2 g, 0,04 mmol) sa spolu s 4-kyanobenzoylom (0,03 g, 0,24 mmol) preniesie do reakčnej nádoby a rozpustí v pyridíne (2 ml) a trietylamine (0,2 ml). Roztok sa potom mieša 3 hodiny pri laboratórnej teplote a pary sa odsávajú vo vákuu. Vzniknutá zrazenina sa rozpustí v dichlórmetáne (2 ml) a preleje do ľadového dietyléteri. Vznikne zrazenia, ktorá sa premyje éterom a vysuší za stáleho odsávania. Surový produkt sa rekryštalizuje z horúceho etanolu tak, aby vznikol [N-(4-kyanobenzoyl)-glycyl]-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléter.

B. jodid N-[4-(aminoiminometyl)benzoyl]-glycyl-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléteri:

Produkt z korku A (0,14 g, 0,03 mmol) sa rozpustí v zmesi trietylaminu (200 μ l) a pyridínu (2 ml). Roztok sa nasýti sírovodíkom a za stáleho miešania sa inkubuje 18 hodín pri laboratórnej teplote. Zelenohnedý roztok sa prečistí argónom a zriedi 1 ml metylénchloridu. Potom sa roztok naleje do ľadového dietyléru tak, aby vznikla zrazenina, ktorá sa premyje éterom a vysuší za stáleho odsávania. Zrazenina sa preniesie do inej reakčnej nádoby v 2 ml p-dioxánu a 2 ml metyljodidu. Zmes sa zahrieva v argónovej atmosfére na 50 °C po dobu 1 hodiny. Pary sa odsajú vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v metanole (2 ml). Pridá sa octan amónny (0,013 g, 0,17 mmol) a zmes sa zahrieva pod chladičom v argónovej atmosfére po dobu 3 hodín, ochladí sa na laboratórnu teplotu a mieša sa cez noc. Pary sa odsajú vo vákuu a zvyšok sa titruje 2 ml dichlórmetánu, filtruje sa a filtrát sa preniesie do ľadového dietyléru. Vzniknutý produkt sa pozbiera, rekryštalizuje z horúceho etanolu tak, aby vznikol jodid N-[4-(aminoiminometyl)benzoyl]-glycyl-2-aminoetyl-poly(etylénglykol)monometyléru vo forme bieleho prášku.

Príklad 13. Jodid N-[4-(2-amino-2-iminometyl)benzoyl]-glycyl- -poly(etylénglykol)monometyléru:





A N-(4-chlórometylbenzoyl)-glycyl-poly(etylénglykol)monometyléter

Trifluóroctan-glycyl-poly(etylénglykol)monometyléteru (0,2 g, 0,04 mmol), HOBt (0,27 g, 0,2 mmol) sa spolu s kyselinou 4-chlórometylbenzoovou (0,034 g, 0,2 mmol) preniesie do reakčnej nádoby a rozpustí v dichlórmetáne (2 ml) a NMP (1 ml). Potom sa pridá DCC (0,04 g, 0,2 mmol) a trietylamin (5,5 μ l) a roztok sa mieša 18 hodín pri laboratórnej teplote. Roztok sa filtruje a filtrát sa preleje do éteru. Vznikne zrazenina, ktorá sa premyje zmesou izopropanol/éter (1:1), potom sa premyje éterom a vysuší za stáleho odsávania tak, aby vznikol N-(4-chlórometylbenzoyl)-glycyl-poly(etylénglykol)monometyléter vo forme bieleho prášku.

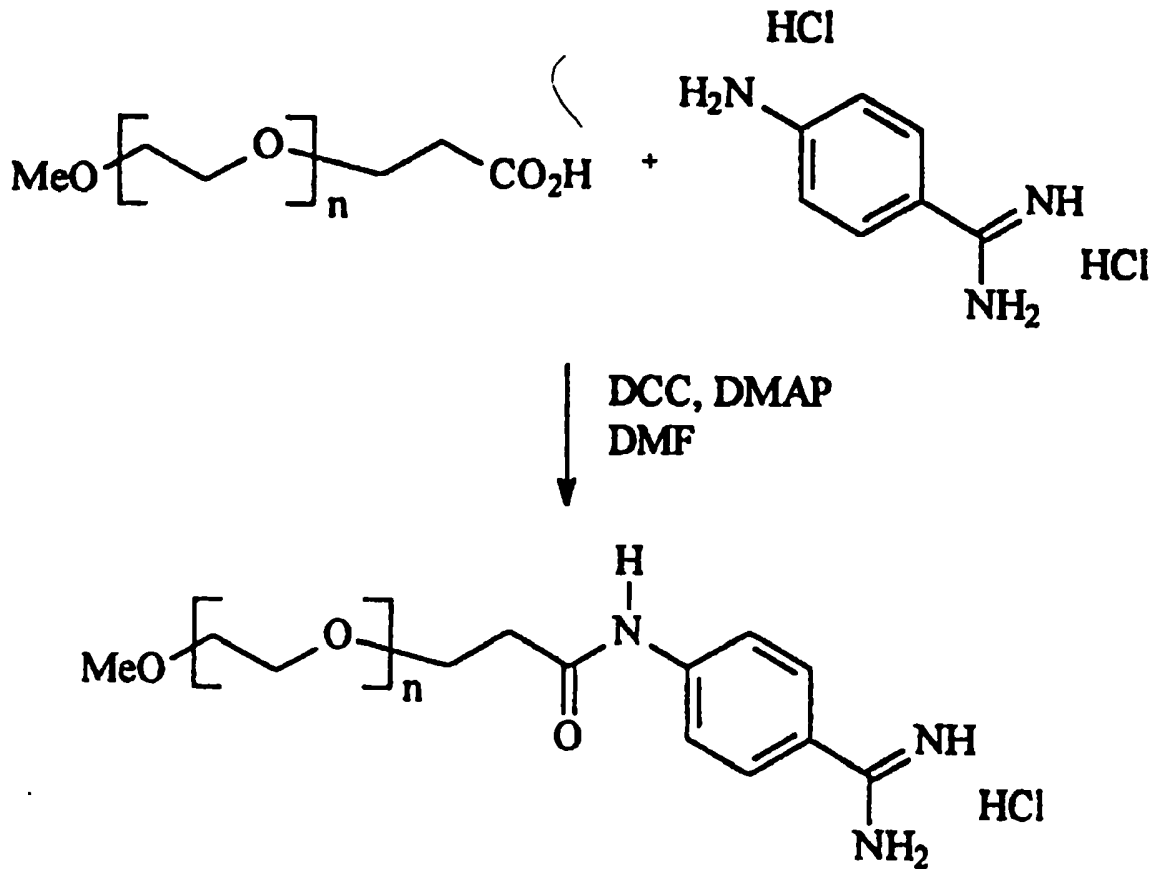
B N-(4-kyanometylbenzoyl)-glycyl-poly(etylénglykol)monometyléter

Produkt z kroku A (0,16 g, 0,032 mmol) sa preniesie do reakčnej nádoby a rozpustí v DMF (5 ml). Potom sa pridá kyanid sodný (0,016 g, 0,32 mmol) a reakcia prebieha 2 hodiny pri 50 °C. Potom sa teplota zvýši na 100 °C po dobu 30 minút. Reakčná zmes sa nechá vychladnúť na laboratórnu teplotu po dobu 18 hodín za stáleho miešania. Roztok sa premyje dichlórmetánom (2 ml) a prefiltruje sa. Filtrát sa preniesie do éteru, premyje zmesou izopropanol/éter (1:1) a potom éterom a vysuší sa za stáleho odsávania tak, aby vznikol N-(4-kyanometylbenzoyl)-glycyl-poly(etylénglykol)monometyléter vo forme bieleho prášku.

C jodid N-[4-(2-amino-2-iminometyl)benzoyl]-glycyl-poly(etylénglykol)monometyléteru

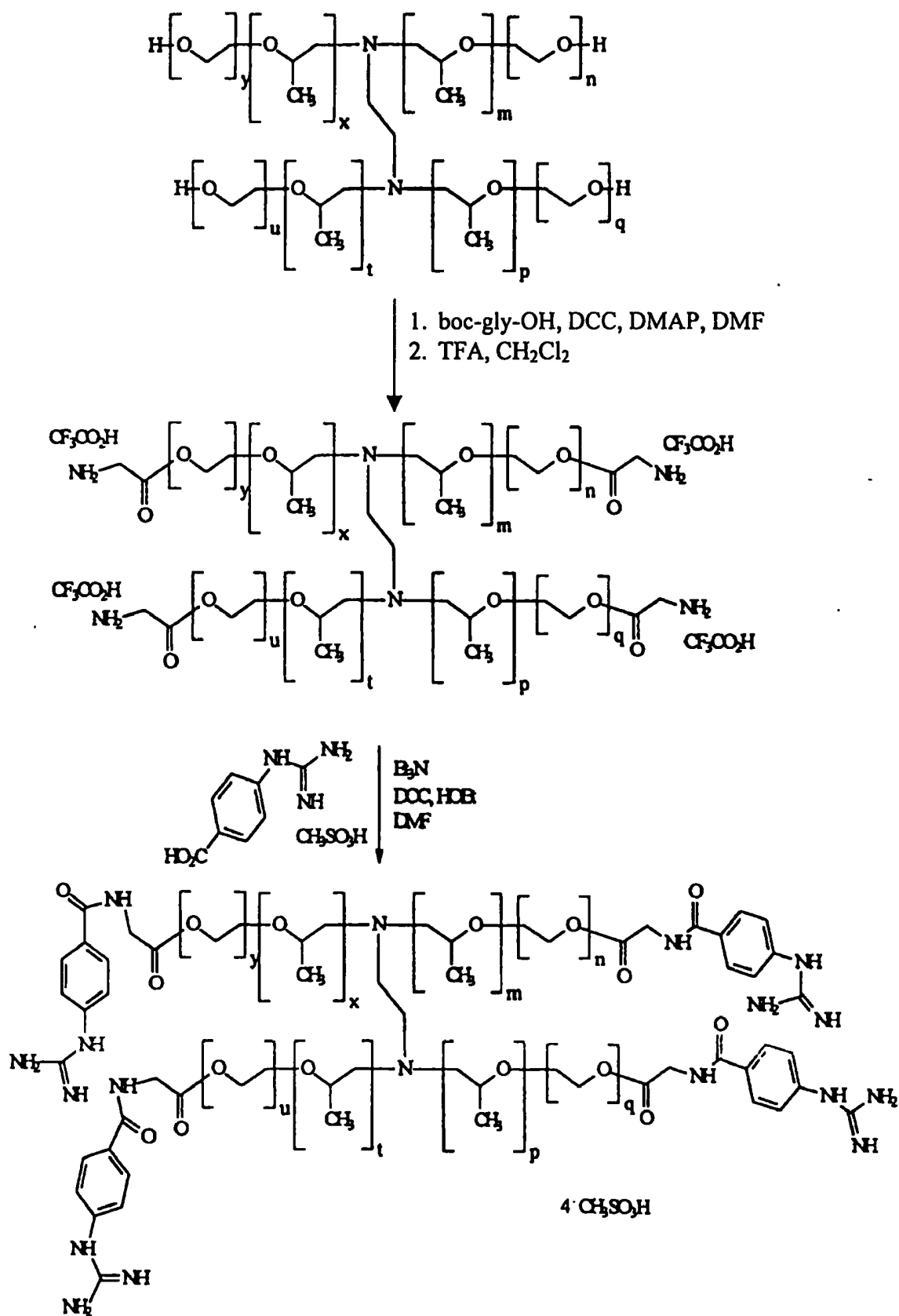
Produkt z kroku B (0,15 g, 0,03 mmol) sa rozpustí v zmesi trietylaminu (200 μ l) a pyridínu (2 ml). Roztok sa nasýti sírovodíkom a za stáleho miešania sa inkubuje 18 hodín pri laboratórnej teplote. Roztok sa prečistí argónom a zriedi 1 ml dichlórmetánu. Potom sa roztok naleje do ľadového éteru tak, aby vznikla zrazenina, ktorá sa premyje éterom a vysuší za stáleho odsávania. Zrazenina sa preniesie do inej reakčnej nádoby v 2 ml p-dioxánu a 0,2 ml jodometánu. Zmes sa zahrieva v argónovej atmosfére na 50 °C po dobu 1 hodiny. Pary sa odsajú vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v metanole (2 ml). Pridá sa octan amónny (0,014 g, 0,18 mmol) a zmes sa zahrieva pod chladičom v argónovej atmosfére po dobu 3 hodín, ochladí sa na laboratórnu teplotu a mieša sa cez noc. Pary sa odsajú vo vákuu a zvyšok sa titruje 2 ml dichlórmetánu, filtruje sa a filtrát sa preniesie do ľadového dietyléteru. Vzniknutý produkt sa pozbiera, rekryštalizuje z horúceho etanolu tak, aby vznikol jodid N-[4-(2-amino-2-iminometyl)benzoyl]-glycyl-poly(etylénglykol)monometyléteru vo forme bieleho prášku.

Příklad 14



Monometyléter kyselina poly-(etylénglykol)-3-propiónovej (0,18 g, 0,033 mmol) sa preniesie do DMF (15 ml). Pridá sa p-aminobenzamidín dihydrochlorid (0,08 g, 0,33 mmol), DMAP (0,04 g, 0,33 mmol) a DCC (0,08 g, 0,33 mmol) a reakčná zmes sa inkubuje za stáleho miešania pri laboratórnej teplote cez noc. Zmes sa potom filtruje a filtrát sa zriedi éterom tak, aby vznikla zrazenina, ktorá sa premyje éterom (3 x) tak, aby vznikla hygroskopická látka, ktorá sa po lyofilizácii zmení na prášok.

Příklad 15



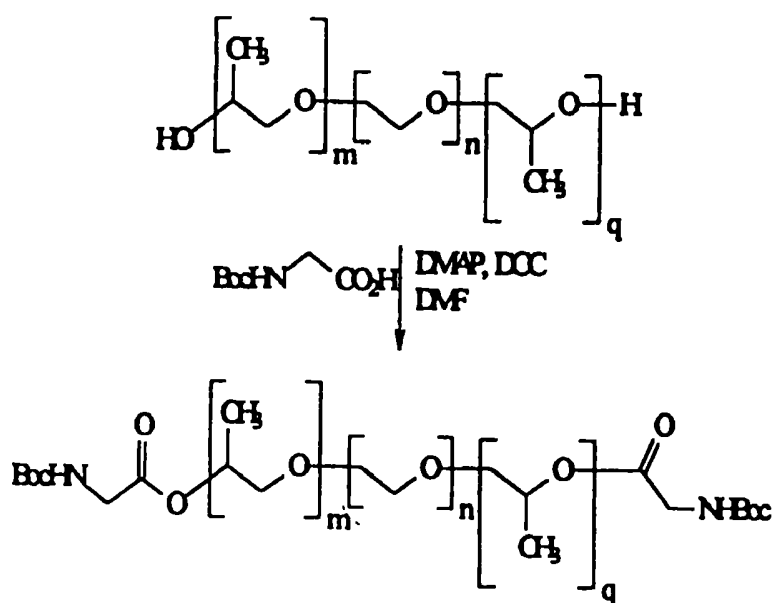
A. Tetronic 908 ® (BASF) (1 g, 0,04 mmol, M_n = 25 000 Da), 4-ramenný kopolymér poly(alkyl oxidu) vzniknutý reakciou propylénoxidu s etyléndiamínom nasledovaný reakciou s

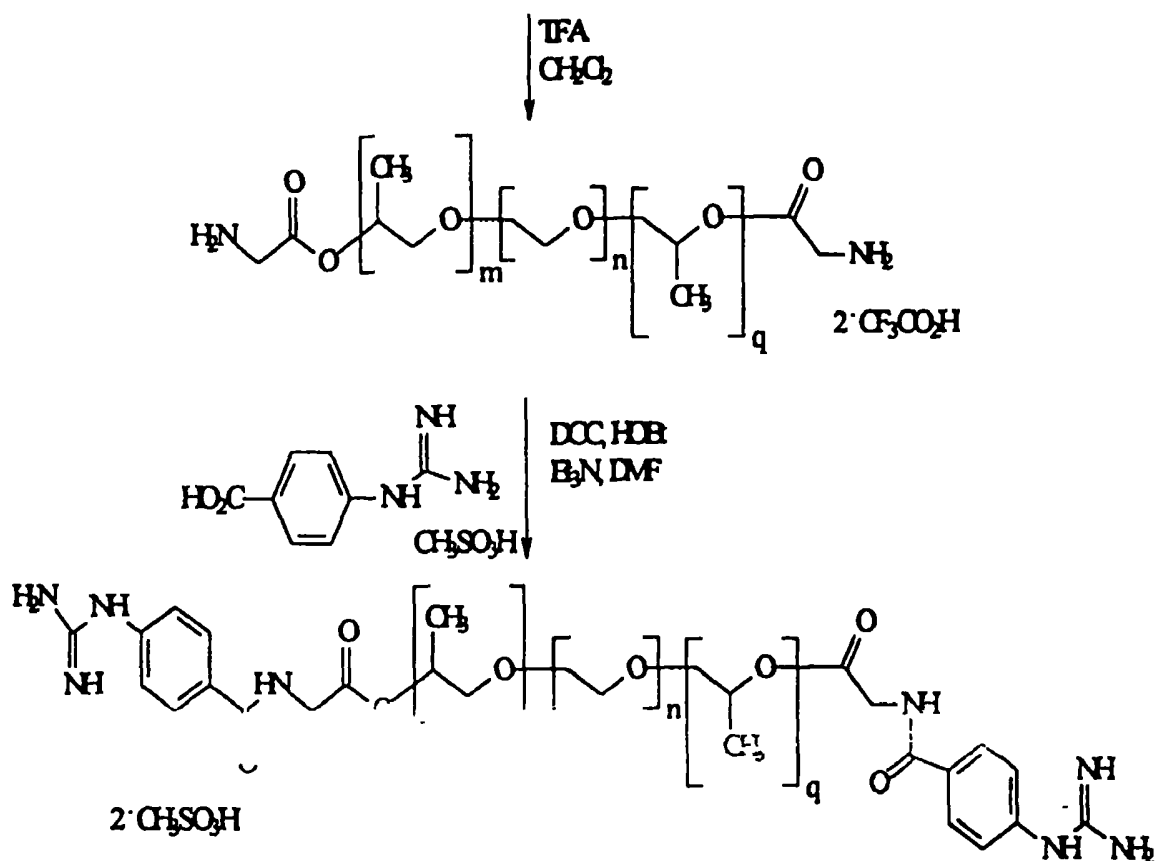
etylénoxidom, sa preniesie do reakčnej nádoby s N-(terc-butoxykarbonyl)-glycínom (0,28 g, 1,16 mmol) a DMAP (0,02 g, 0,16 mmol) Zmes sa rozpustí v 15 ml DMF a pridá sa DCC (0,33 g, 1,6 mmol). Reakčná zmes sa inkubuje za stáleho miešania po dobu 24 hodín pri laboratórnej teplote, zmes sa potom filtruje a filtrát sa preniesie do ľadového éteru. Vzniknutá zrazenina sa prefiltruje a premyje éterom

B. Produkt z bodu A sa rozpustí v 20 ml dichlórmetánu a k tomuto roztoku sa pridá kyselina trifluóroctová (15 ml) a zmes sa inkubuje pri laboratórnej teplote 1 hodinu. Roztok sa potom preleje do ľadového éteru a vzniknutá zrazenina sa filtruje, premyje éterom a vysuší za stáleho odsávania.

C. Produkt z bodu B (0,79 g, 0,03 mmol) sa preniesie do reakčnej nádoby spolu s metánsulfátom kyseliny 4-guanidínobenzoovej (0,18 g, 0,63 mmol) a 1-hydroxybenzotriazolohydrátom (HOBt) (0,09 g, 0,64 mmol). Zmes sa rozpustí v DMF (10 ml) a pridá sa trietylamín (0,1 ml). Akonáhle sa zmes rozpustí, pridá sa DCC (0,13 g, 0,63 mmol) a reakcia prebieha za stáleho miešania cez noc pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa potom filtruje a filtrát sa naleje do ľadového éteru. Vzniknutá zmes sa premyje éterom a rekryštalizuje z horúceho etanolu tak, aby vznikol požadovaný produkt ako bezfarebný prášok.

Príklad 16.





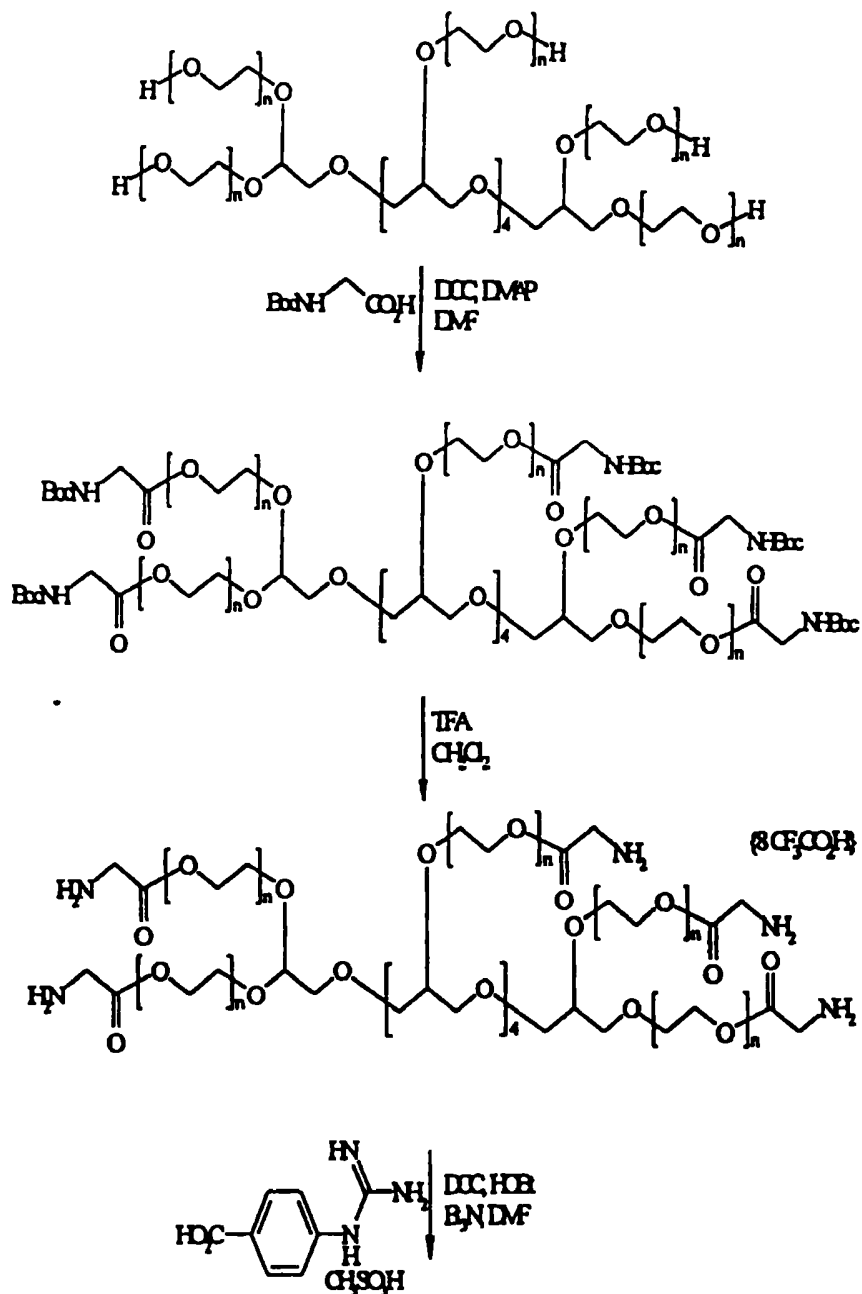
A. Pluronic® 10-R8 (BASF) (1 g, 0,22 mmol, $M_n \sim 4\,500$ Da), sa preniesie do reakčnej nádoby s N-(terc-butoxykarbonyl)-glycínom (Boc-glycín) (0,77 g, 4,4 mmol) a DMAP (0,08 g, 0,7 mmol). Zmes sa rozpustí v suchom DMF a pridá sa DCC (0,91 g, 4,4 mmol). Reakčná zmes sa inkubuje za stáleho miešania cez noc pri laboratórnej teplote, zmes sa potom filtruje a filtrát sa preniesie do 200 ml zmesi dietyléter/pentán 1:1. Vzniknutá zrazenina sa prefiltruje, premyje pentánom a vysuší za stáleho odsávania.

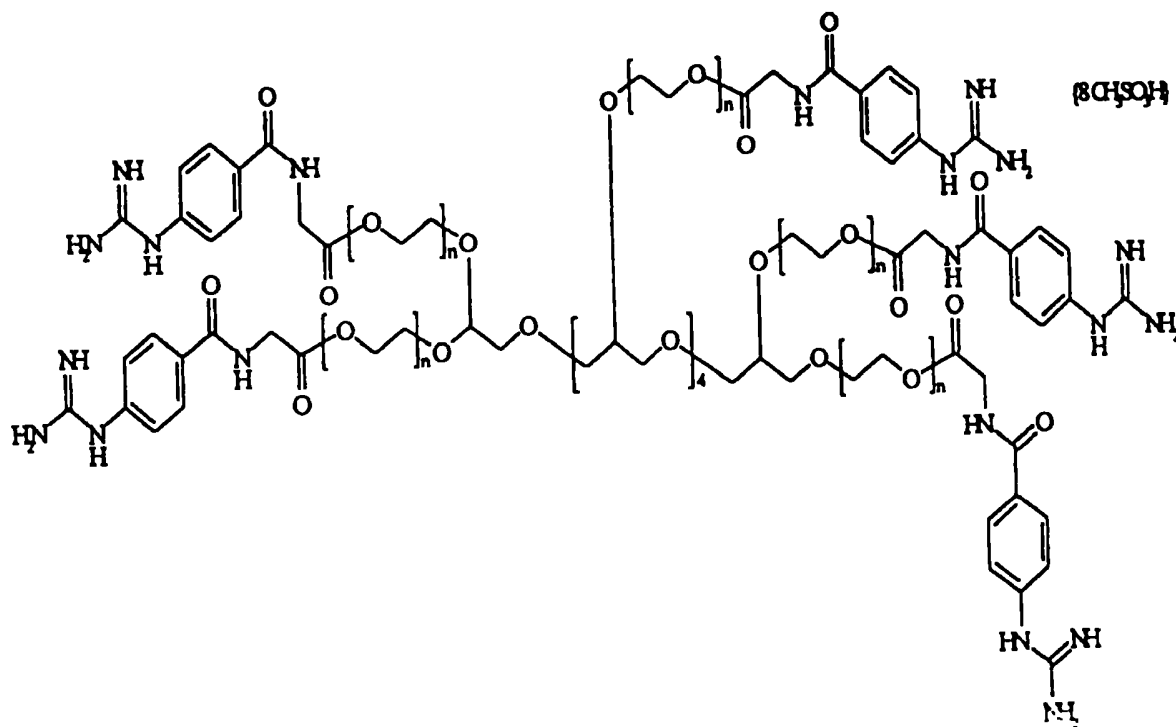
B. Produkt z bodu A (0,75 g, 0,16 mmol) sa rozpustí v 10 ml dichlórmetánu a k tomuto roztoku sa pridá kyselina trifluóroctová (10 ml) a zmes sa inkubuje pri laboratórnej teplote 1 hodinu. Roztok sa potom preleje do 200 ml zmesi éter/pentán 1:1 a vzniknutá zrazenina sa filtruje, premyje pentánom a vysuší za stáleho odsávania.

C. Produkt z bodu B (0,5 g, 0,11 mmol) sa preniesie do reakčnej nádoby spolu s metánsulfátom kyseliny 4-guanidínobenzoovej (0,61 g, 2,2 mmol) a 1-hydroxybenzotriazolohydrátom (HOBt) (0,3 g, 2,2 mmol). Zmes sa rozpustí v DMF a pridá sa DCC (0,45 g, 2,2 mmol) a reakcia prebieha za stáleho miešania cez noc pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa potom filtruje a

filtrát sa naleje do 200 ml zmesi dietyléter/pentán 1:1. Vzniknutá zmes sa filtruje, rozpustí v horúcom etanole a ochladí na 0 °C tak, aby vznikla biela zrazenina. Tá sa premyje pentánom a vysuší za stáleho odsávania.

Príklad 17





A. Rozvetvený poly(etylénglykol) (1 g, 0,1 mmol, $M_n \sim 10\,000$ Da), N-(terc-butoxykarbonyl)-glycínom (Boc-glycín)(0,7 g, 4,0 mmol) Reakčná zmes sa inkubuje za stáleho miešania po dobu 18 hodín pri laboratórnej teplote v atmosfére argónu, zmes sa potom filtruje a filtrát sa presunie do ľadového éteru. Vzniknutá zrazenina je hviezdovitý okta-N-(terc-butoxykarbonyl)-glycyl-poly(etylénglykol), ktorá sa odfiltruje a vysuší.

B Produkt z bodu A sa rozpustí v 50 % kyselina trifluóroctovej (10 ml) dichlórmetánu a roztok sa inkubuje pri laboratórnej teplote 3 hodiny. Roztok sa potom preleje do ľadového éteru a vzniknutý hviezdovitý okta-glycyl-poly(etylénglykol) je filtrovaný ako trifluóroctová soľ.

C Produkt z bodu B (0,5 g, 0,05 mmol) sa presunie do reakčnej nádoby spolu s metánsulfátom kyseliny 4-guanidínbenzoovej (1,1 g, 4,0 mmol), trietylaminom (1 ekv.) a 1-hydroxybenzotriazolohydrátom (HOBt) (0,54 g, 4,0 mmol). Zmes sa rozpustí v DMF (25 ml) a pridá sa DCC (0,83 g, 4,0 mmol) a reakcia prebieha za stáleho miešania počas 18 hodín pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa potom filtruje a filtrát sa naleje do ľadového éteru. Vzniknutá zmes sa premyje éterom tak, aby vznikol požadovaný produkt.

Spôsoby použitia navrhovaného vynálezu.

Látky, prostriedky a spôsoby podľa navrhovaného vynálezu sú použiteľné v zdravotníckych aplikáciách a prostriedkoch starostlivosti o pokožku, vlasy, ústnu dutinu a krásu. Ďalej sú prostriedky podľa navrhovaného vynálezu použiteľné pre pracie a čistiace prostriedky, v prostriedkoch pre umývanie hrubých povrchov, v záhradníckych prostriedkoch, v prostriedkoch používaných pri pot'ahovaní povrchov a iných aplikáciách, kde inhibícia enzýmov zvyšuje efektivitu postupu. Nelimitujúcimi príkladmi aplikácií, kde nájdú použitie prostriedky podľa navrhovaného vynálezu môžu byť zapareniny, akné, periodontálna choroba a obezita. Tieto látky sú tiež použiteľné ako antikoncepcia a v systémoch cielených liečiv. Tieto látky sú inhibítormi enzýmov vrátane lipáz, serínových proteáz, metaloproteáz, cysteinových proteáz a asparátových proteáz. Konkrétnejšie sa jedná napr. o lipázu, karboxypeptidázu A, chymotrypsín, elastázu, trypsin a leucinovú aminopeptidázu. Nasledujúce látky, prostriedky a spôsoby nie sú limitáciou navrhovaného vynálezu, len ukazujú skúsenému odborníkovi v odbore, ako možno látky, prostriedky a spôsoby podľa navrhovaného vynálezu použiť.

Stanovenie špecificity enzýmových inhibítorov pre niektoré konkrétne enzýmy je v rámci schopností každého odborníka v odbore. Zodpovedajúce techniky a to aj in vivo, aj in vitro, ktoré sú používané pre stanovenie aktivity enzýmov, sú dobre známe v súčasnom stave techniky a je ich možné nájsť v literatúre. Látky podľa navrhovaného vynálezu sa môžu testovať na svoju inhibičnú aktivitu voči napríklad lipáze, karboxypeptidáze A, chymotrypsínu, elastáze, trypsinu a leucinovej aminopeptidáze. Pre lepšiu názornosť nasledujú príklady techník určených pre stanovenie inhibičnej aktivity týchto látok proti proteolytickým a lipolytickým enzýmom.

Príklad A Stanovenie miery inhibície fekálnej proteázy.

Pre ilustráciu stanovenie inhibičnej aktivity popisovaných látok voči fekálnej proteáze môžu byť látky podľa navrhovaného vynálezu testované štandardnou enzýmovou technikou pre proteázovú aktivitu.

Detské výkaly sa odoberú tak, aby sa zabránilo kontaminácii močom a zriedia sa vodou v hmotnostnom pomere 1:4. Táto zmes sa potom dokonale premieša tak, aby vznikla homogénna zmes a to pomocou homogenizácie a sonikácie. Potom sa roztok zriedi s tlmivým roztokom popísaným nižšie tak, aby sa dosiahla taká koncentrácia výkalov, že po pridaní substrátu proteázy prebieha hydrolýza 5 až 60 minút. Pri použití tejto techniky sa môže stanoviť aktivita, napr. fekálneho trypsinu pri pH 8,2 v 50 mM Tris-HCl tlmivom roztoku s 20 mM CaCl_2 , obsahujúcom 0,3 mM testovaného prostriedku, fekálneho trypsinu pri pH 7,6 v 50 mM

Tris-HCl tlmivom roztoku s 20 mM CaCl_2 obsahujúcom 0,05 mM testovaného prostriedku, fekálnej leucinovej aminopeptidázy pri pH 7,2 v 50 nM fosforečnane sodnom obsahujúcom testovaný prostriedok. Pre testovanie efektivity prostriedkov je nutné otestovať niekoľko rôznych koncentrácií každého prostriedku v dubletoch vo fekálnom extrakte a príslušnom reakčnom tlmivom roztoku a stanoviť ich inhibičnú aktivitu. Látky s IC_{50} 100 μM alebo nižšie sú najvhodnejšie látky podľa navrhovaného vynálezu. Lepšie sú látky s IC_{50} 90 μM alebo nižšie a najlepšie sú látky s IC_{80} až IC_{90} 100 μM alebo nižšie.

Príklad B. In vitro kožný test na inhibíciu tvorby IL-1 α

In vitro technika pre stanovenie efektivity látok podľa navrhovaného vynálezu v prevencii zápalovej reakcie pokožky na výkaly a enzýmy prítomné vo výkaloch môže prebiehať nasledovne:

Ľudské keratinocyty sa získajú z epidermálneho tkaniva a inkubujú sa v bezsérovom médiu na nylonovej vate, kým nenarastú rovnomerne. Nylonová veta sa potom zdvihne na rozhraní kvapaliny a vzduch, čo spôsobí diferenciaciu a vytvorenie niekoľkovrstvových organizovaných štruktúr podobných ako tie, ktoré sa vyskytujú v tkanive in vivo, vrátane bariéry stratum corneum. Môže sa použiť akýkoľvek iný inkubačný tkanivový systém, ktorý vedie k rastu a diferenciacii keratinocytov. Komerčne sú dostupné bunkové kultivačné systémy, ako je napr. Epiderm[®] (MatTek Corporation).

Detské výkaly sa odoberú tak, aby sa zabránilo ich kontaminácii močom a nariadenia sa vo fosfátovom tlmivom roztoku (PBS)(pH 7,2 až 7,4). Zmes sa potom dokonale premieša tak, aby sa získala homogénna suspenzia a to pomocou homogenizácie alebo sonikácie. Alikvotná časť homogenátu, nariadeného s PBS sa potom nanesie na povrch kontrolnej kultúry v kultivačnej nádobe. Vopred stanovené množstvo potenciálneho inhibítora (látky) sa pridá k úplne identickým alikvotným častiam homogenátu pred pridaním na povrch testovanej kultúry. Testované kultúry sa inkubujú v kontrolovanej atmosfére. Vo zvolených častiach úsekov sa kontrolné kultúry a kultúry rastúce v prítomnosti testovaných inhibítorov a podpornej kultúry odoberú a testujú. Test prebieha štandardnou technikou pre detekciu prítomnosti IL-1 α . Vhodnou technikou pre takýto test je ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), komerčne dostupná ako Quantikin[®] od R&D Systems.

Miera redukcie produkcie IL-1 α daná prítomnosťou inhibítorov podľa navrhovaného vynálezu bola vypočítaná nasledovne:

$$\% \text{ zníženie} = \frac{(\text{IL-1}\alpha \text{ z kontrolných kultúr} - \text{IL-1}\alpha \text{ z testovaných kultúr})}{\text{IL-1}\alpha \text{ z testovaných kultúr}}$$

Použitie látok podľa navrhovaného vynálezu v absorpčných vložkách

Pre príklad, látky podľa navrhovaného vynálezu sú použiteľné pre prevenciu a liečbu takých porúch ako sú zápal, podráždenia a/alebo kožné zranenia spolu s poruchami ako je napr zaparenina

Látky podľa navrhovaného vynálezu sa môžu aplikovať na pokožku v postihnutých oblastiach I vo forme tzv. absorpčných vložiek. Ako sa tu používa, termín “absorpčné vložky” popisuje výrobky určené pre absorpciu a pohltie telesných tekutín. Príkladom môžu byť súčasťou dámskeho hygienického prádla, vložky, tampóny, servítky, plienky, nohavičky pre pomočovanie, nohavičky na plienky, súčasti športových odevov a podobne.

Najvhodnejšou absorpčnou vložkou je plienka. Termín “plienka” tak, ako sa tu používa, popisuje absorpčnú vložku obvykle používanú deťmi a ľuďmi trpiacimi pomočovaním, obliekanú na spodnú časť tela. Tento termín zahŕňa všetky typy detských plienok, vložiek v športových oblekoch, plienok určených pre ľudí trpiacich pomočovaním a podobne.

Látky použiteľné pre použitie v navrhovanom vynáleze sú popísané napr. v US patentovej prihláške 08/926 532 a 08/926 533, podaných 10.9.1997, US patente 5 607 760, podanom 4.3.1997, US patente 5 609 587 podanom 11.3.1997, US patente 5 635 191 podanom 3.6.1997 a US patente 5 643 588 podanom 1.7.1997.

V najvýhodnejšom variante navrhovaného vynálezu obsahujú prostriedky podľa navrhovaného vynálezu látky podľa navrhovaného vynálezu a nosič. Okrem jeho funkcie ako vehikla pre doručenie efektívnej koncentrácie látok podľa navrhovaného vynálezu na postihnutú pokožku, môže tento prostriedok tiež obsahovať zložky, ktoré znižujú adhérenciu výkalov na pokožku, a tým vytvárajú ochrannú bariéru, a súčasne môžu mať terapeutický vplyv na pokožku (napr. zlepšiť mäkkosť pokožky, zlepšiť zdravie pokožky) a podobne.

Látky podľa navrhovaného vynálezu môžu byť nanosené na absorpčnú vložku buď čisté, vo forme vysušeného prášku alebo môžu byť inkorporované ako napr. vodné farmaceuticky a dermatologicky prijateľné roztoky. Vodnými roztokmi sa myslia akékoľvek roztoky v hydrofilnom vehikle, ale nielen vo vode, alkohole, polymérnom hydrogéle, slabej zásade, soli kovu a/alebo podobe, kedy vehikulum neinterferuje v detekovateľnom merítke s inhibičnou aktivitou látok podľa navrhovaného vynálezu. Látky podľa navrhovaného vynálezu sa môžu tiež zriediť do emulzie voda-olej v hydrofóbnom prostriedku a/alebo ako vodná zložka emulzie olej-

voda Je vhodné, aby táto látka nemala upravované pH, lebo pH východzieho prostriedku by malo byť v rozsahu od 3,5 do 9,5 v závislosti od umiestnenia v absorpčnej vložke, je vhodné, aby látka/prostriedok podľa navrhovaného vynálezu, ktoré majú byť v priamom kontakte s pokožkou mal pH nie nižšie než 3,5 a nie vyššie než 7,5, lepšie potom aby pH bolo v rozsahu od 6,8 do 7,4

Pokiaľ sa prostriedok podľa navrhovaného vynálezu aplikuje vo forme absorpčnej vložky, obsahuje bezpečné a efektívne množstvo látky podľa navrhovaného vynálezu V takomto prípade by mal prostriedok podľa navrhovaného vynálezu obsahovať od 0,01 % do asi 20 %, lepšie potom od 1 % do asi 10 % a najlepšie okolo 10 % látky podľa navrhovaného vynálezu

Je zrejmé, že z množstva materiálov používaných ako nosiče v prostriedkoch starostlivosti o pokožku a použiteľných i pre látky podľa navrhovaného vynálezu sa uprednostňujú tie, ktoré sú bezpečné a efektívne Jedná sa o materiály v kategórii 1, podľa klasifikácie US Federal Food and Drug Administrations (FDA) v predbežnom zozname látok určených pre produkty chrániace pokožku u ľudí (21 C.F.R. § 347), ktorý v súčasnej dobe zahŕňa: alantoín, gél hydroxidu hlinitého, kalamín, kakaové maslo, dimetikon, olej z tresčej pečene (v kombinácii), glycerín, kaolín, petrolátum, lanolín, minerálny olej, olej zo žraločej pečene, biely petrolát, mastenec, povrchový škrob, octan zinočnatý, uhličitan zinočnatý, oxid zinočnatý a podobne. Ďalšie použiteľné materiály sú uvedené v kategórii 3, ako definuje FDA, ktorá v súčasnej dobe zahŕňa: deriváty zo živých kvasinkových kultúr, aldioxy, octan hlinitý, mikroporéznu celulózu, cholekalciferón, koloidnú ovsenú múku, chlorid cysteínu, dexpanthenol, Peruviansky balzamový olej, proteínový hydrolyzát, racemický metionín, bikarbonát sodný, vitamín A a podobne.

Množstvo materiálov uvedených v monografii FDA sa v súčasnej dobe používa v komerčne dostupných prostriedkoch starostlivosti o pokožku ako sú napríklad A a D® Ointment, Vaseline® Petroleum Jelly, Desitin® Diaper Rash Ointment a Daily Care® Ointment, Gold Bond® Medicated Baby Powder, Aquaphor® Healing Ointment, Baby Mgiec® Baby Lotion a Johnson's Ultra Senzitive® Baby Cream. Efektívna koncentrácia látok podľa navrhovaného vynálezu môže byť rovnaká ako u týchto komerčných produktov, ale látky podľa navrhovaného vynálezu sa môžu aplikovať vo forme absorpčnej vložky alebo naniesť priamo na pokožku Ako sa ďalej uvádza, prostriedky použiteľné pre prenos látok podľa navrhovaného vynálezu na pokožku by mali mať takú teplotu topenia, aby boli skôr imobilné a umiestnené na povrchu, ktorý je v kontakte s pokožkou pri izbovej teplote a najľahšie sú prenosné na pokožku

pri telesnej teplote a neskvapalňujú sa, pokiaľ nie sú vystavené extrémnym podmienkam. Je vhodné, aby prostriedky podľa navrhovaného vynálezu boli prenosné na pokožku normálnym kontaktom, pohybom šatstva a telesným teplom. Lebo väčšina látok podľa navrhovaného vynálezu zostane pevne naviazaná na mieste kontaktu s prostriedkom a nie je treba príliš veľké množstvo týchto látok, aby sa dosiahol požadovaný efekt.

V najvhodnejšom konkrétnom variante sú prostriedky podľa navrhovaného vynálezu roztoky oleja alebo emulzie voda-olej. Látky podľa navrhovaného vynálezu môžu byť sami o sebe pevné látky alebo aspoň polopevné pri izbovej teplote, za určitých podmienok sa však môžu skvapalniť. To je dané faktom, že zatiaľčo prostriedky okrem pevných látok obsahujú i látky kvapalné. Je vhodné, aby látky podľa navrhovaného vynálezu mali viskozitu v strihu od asi 1×10^6 centipose do asi 1×10^8 centipose, lepšie potom od asi 5×10^6 centipose do asi 5×10^7 centipose. Ako sa tu používa "nulová viskozita v strihu" znamená viskozitu meranú pri veľmi nízkom momente strihu (napr. $1,0 \text{ s}^{-1}$) pri použití plochého a kónického viskozimetra (vhodný prístroj je dostupný od TA Instruments of New Castle, DE ako model č. CSL 100).

Najvhodnejšie prostriedky sú maximálne polotekuté pri izbovej teplote tak, aby sa zabránilo ich presunu. Navyše, látky podľa navrhovaného vynálezu by mali mať výsledný bod topenia vyšší než potenciálna maximálna teplota pri skladovaní, teda vyššia než $45 \text{ }^\circ\text{C}$. Príklady týchto prostriedkov sú uvedené detailne v: US patent 5 643 588, US patent 5 607 760, US patent 5 609 587, US patent 5 635 191. Konkrétne, najvhodnejšie látky by mali mať takýto profil topenia:

Charakteristika	Vhodný rozsah	Najvhodnejší rozsah
% kvapaliny pri izbovej teplote ($20 \text{ }^\circ\text{C}$)	2 - 50	3 - 25
% kvapaliny pri telesnej teplote ($37 \text{ }^\circ\text{C}$)	25 - 95	30 - 95
Konečný bod topenia ($^\circ\text{C}$)	≥ 38	≥ 45

Pre zvýšenie nepohyblivosti navrhovaných prostriedkov by mala byť viskozita prostriedkov podľa navrhovaného vynálezu čo najvyššia, aby sa zabránilo úniku prostriedku podľa navrhovaného vynálezu na nežiadúce miesta. Bohužiaľ príliš vysoká viskozita bráni prechodu látok na pokožku. Je preto nutné dosiahnuť rovnováhu tak, aby viskozita bola natoľko vysoká, aby udržala prostriedok podľa navrhovaného vynálezu na povrchu vložky, ale nie natoľko vysoká, aby sa zabránilo prechodu aktívnych zložiek do pokožky. Vhodné



rozmedzie viskozity je teda od asi 5 do 500 centipoise, lepšie potom od asi 5 do asi 300 centipoise a najlepšie od 5 do asi 100 centipoise, merané pri 60 °C pri použití rotačného viskozimetra (vhodný je napr. viskozimeter Lab Line Instruments, Inc. Melrose Park, IL, Model 4537) Viskozimeter pracoval pri 60 rpm pri použití rotoru 2

Prostriedky určené pre to, aby zaistovali liečebný a/alebo ochranný prínos pre pokožku, navyše okrem inhibičných vlastností daných prítomnosťou inhibítorov enzýmov, môžu obsahovať ďalšie aktívne zložky pre starostlivosť o pokožku ako sú ochranné látky a látky zmäkčujúce pokožku. Ako sa ďalej používa, termín "zmäkčovadlo pokožky" je látka chrániaca pokožku proti premočeniu, podráždeniu, zmakčí ju, zjemní, potiahne, zvlhčí a prečistí. Je známe, že niektoré prostriedky uvedené vyššie sú zmäkčovadlá. V najvhodnejšom variante podľa navrhovaného vynálezu toto zmäkčovadlo je buď plastické alebo kvapalné pri izbovej teplote (t.j. okolo 20 °C).

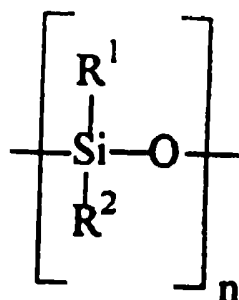
Príkladom zmäkčovadiel použiteľných v prostriedkoch podľa navrhovaného vynálezu sú napríklad zmäkčovadlá na báze ropných derivátov, sacharózových esterov mastných kyselín, polyetylénglykolu a jeho derivátov, niektorých esterov mastných kyselín, typu alkyletoxylátov, etoxylátov esterov mastných kyselín, vyšších nenasýtených alkoholov, polysiloxánov, propylénglykolu a jeho derivátov, glycerínu a jeho derivátov, vrátane glyceridov, acetoglyceridov a etoxylovaných glyceridov C_{12} až C_{18} mastných kyselín, trietylénglykolu a jeho derivátov, spermacetu a iných voskov, mastných kyselín, éterov vyšších mastných alkoholov a to najmä takých, ktoré obsahujú od asi 12 do asi 28 uhlíkových atómov v reťazci, ako je kyselina stearová, propoxylovaných vyšších nenasýtených alkoholov, iných mastných esterov polyhydroxylovaných alkoholov, lanolín a jeho deriváty, kaolín a jeho deriváty, akékoľvek ďalšie zvlhčovadlo uvedené vo vyššie uvedenej monografii a ich zmesi. Vhodnými zmäkčovadlami na báze ropných derivátov sú také uhlíkovodíky alebo zmesi uhlíkovodíkov s dĺžkou reťazca od asi 16 do asi 32 uhlíkových atómov. Zmäkčovadlá na báze ropných derivátov s takýmito vlastnosťami sú minerálne oleje a petrolát (známy tiež ako minerálny vosk, petrolátový gél a minerálny gél). Vhodnými zmäkčovadlami na báze esterov mastných kyselín sú tie, ktoré sú odvodené od C_{12} až C_{28} mastných kyselín, lepšie potom od C_{16} až C_{22} nasýtených mastných kyselín a monohydrických alkoholov s krátkym reťazcom (C_1 až C_8 , lepšie potom C_1 až C_3). Príkladom týchto esterov môže byť metylpalmitát, metylstearát, izopropylaurát, izopropylmyristát, izopropylpalmitát, etylhexylpalmitát a ich zmesi. Vhodné zmäkčovadlá na báze esterov mastných kyselín sa môžu tiež odvodiť od vyšších nenasýtených alkoholov s dlhým

reťazcom (C_{12} až C_{28} , lepšie potom C_{12} až C_{16}) a nižších mastných kyselín, napr kyselina mliečna, lauryllaktát a cetylaktát

Vhodnými zmäkčovadlami na báze alkyletoxylátov sú tie, ktoré sú odvodené od C_{12} až C_{22} etoxylátov vyšších nenasýtených alkoholov so stupňom etoxylácie od asi 2 do asi 30. Je vhodné, aby zmäkčovadlami na báze etoxylátov vyšších nenasýtených alkoholov boli napr. lauryl, cetyl a stearyl etoxyláty a ich zmesi so stupňami etoxylácie v rozsahu od 2 do 23. Príkladom môže byť laureth-3 (lauryletoxylát s priemerným stupňom etoxylácie 3), laureth-23 (lauryletoxylát s priemerným stupňom etoxylácie 23), ceteth-10 (cetylalkoholetoxylát s priemerným stupňom etoxylácie 10) a steareth-10 (stearylalkoholetoxylát s priemerným stupňom etoxylácie 10). Tieto zmäkčovadlá na báze etoxylátov sa obvykle používajú v kombinácii so zmäkčovadlami na báze ropných derivátov, ako je petrolát, v hmotnostnom pomere zmäkčovadiel na báze etoxylátov so zmäkčovadlami na báze ropných derivátov od asi 1:1 do asi 1:5, lepšie potom od 1:2 do 1:4.

Vhodnými zmäkčovadlami na báze vyšších nenasýtených alkoholov sú tie, ktoré sú odvodené od C_{12} až C_{22} vyšších nenasýtených alkoholov, lepšie potom C_{16} až C_{18} vyšších nenasýtených alkoholov. Príkladom môžu byť cetylalkohol a stearylalkohol a ich zmesi. Tieto zmäkčovadlá na báze vyšších nenasýtených alkoholov sa obvykle používajú v kombinácii so zmäkčovadlami na báze ropných derivátov, ako je petrolát, v hmotnostnom pomere zmäkčovadiel na báze vyšších nenasýtených alkoholov so zmäkčovadlami na báze ropných derivátov od asi 1:1 do asi 1:5, lepšie potom od 1:1 do 1:2.

Ďalšími vhodnými typmi zmäkčovadiel použiteľných v prostriedkoch podľa navrhovaného vynálezu sú napr. polysiloxánové zmäkčovadlá. Tieto polysiloxánové zmäkčovadlá použiteľné v prostriedkoch podľa navrhovaného vynálezu sú tie, ktoré obsahujú monomér podľa všeobecného vzorca



kde R^1 a R^2 pre každú nezávislú siloxánovú monomérnu jednotku môže byť vodík, alkyl, aryl, alkenyl, cykloalkyl, halogenovaný uhl'ovodík alebo iný radikál. Ktorýkoľvek z týchto radikálov

môže a nemusí byť substituovaný R^1 a R^2 pre každú nezávislú siloxánovú monomernú jednotku sa môžu odlišovať v zodpovedajúcich štruktúrach vzhľadom k nasledujúcej jednotke. Navyše, polysiloxan môže byť priamy reťazec, rozvetvený reťazec alebo môže mať kruhovú štruktúru. Radikály R^1 a R^2 pre každú nezávislú siloxánovú monomernú jednotku môžu byť nezávisle iné silikónové štruktúry ako sú siloxány, polysiloxány, silány a polysilány. R^1 a R^2 môžu tiež obsahovať množstvo organických funkčných skupín ako je napr. alkohol, karboxylová kyselina, fenyl a amin.

Príkladom alkylového radikálu môže byť metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, oktyl, decyl, oktadecyl a podobne. Príkladom alkenylových radikálov môže byť vinyl, allyl a podobne. Príkladom arylových radikálov môže byť fenyl, difenyl, naftyl a podobne. Príkladom arylalkylových radikálov môže byť benzyl, fenyletyl, fenylbutyl, tolyl, xylyl a podobne. Príkladom cykloalkylových radikálov môže byť cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobne. Príkladom radikálov tvorených halogénovaným radikálom môže byť chlorometyl, bromometyl, tetrafluóretyl, fluóretyl, trifluóretyl, trifluórtolyl, hexafluóroxylyl a podobne.

Viskozita polysiloxánov použiteľných v prostriedkoch podľa navrhovaného vynálezu môže kolísť tak, ako viskozita polysiloxánov obyčajne kolíše, je však potrebné, aby zostávali tekuté alebo tak musia byť pripravené pred nanosením na vložku. To znamená, že viskozita by mohla byť v rozsahu od asi 5 centistokov (pri 37 °C merané skleným viskozimetrom) do 20 000 centistokov. Je však vhodnejšie, aby polysiloxány mali pri 37 °C viskozitu v rozsahu od 5 do 5 000 centistokov, lepšie potom od 2 do 2 000 centistokov a najlepšie od 100 do asi 1 000 centistokov. Vysoko viskózne polysiloxány, ktoré nie sú príliš tekuté, sa môžu naniest' na vložku pomocou techník ako je emulzifikácia polysiloxánu v povrchovo aktívnej látke alebo nanosenie polysiloxánu v rozpúšťadle ako je napr. hexán. Detailnejší popis spôsobov nanosenia polysiloxánov je detailne diskutovaný ďalej.

Najvhodnejšie polysiloxány pre použitie v prostriedkoch podľa navrhovaného vynálezu sú popísané v US patente 5 059 282, Ampulski et al., podanom v októbri 1991. Najvhodnejšie polysiloxány pre použitie v prostriedkoch podľa navrhovaného vynálezu sú polymetylsiloxány s fenylovými radikálmi (napr. DowCorning 556 Cosmetic Grade Fluid polyfenylmetylsiloxán) a dinetikóny s naviazanými cetylovými alebo stearylovými funkčnými skupinami, ako sú Dow 2502 a Dow 2503. Okrem týchto látok s fenylovými alebo alkylovými funkčnými skupinami, môžu byť efektívne látky s amino, karboxy, hydroxy, éterovou, polyéterovou, aldehydovou, ketónovou, amidovou, esterovou a tiolovou skupinou. Z týchto substitučných skupín sú

najvhodnejšie skupiny obsahujúce fenyľ, aminoalkyl, karboxylovú a hydroxylovú skupinu, skôr však obsahujúce fenylovú skupinu

Ak sa použije, tak množstvo zmakčovadla závisí na množstve faktorov vrátane typu konkrétneho použitého zmakčovadla, žiadaného efektu na pokožku, ďalších zložkách prostriedku a podobne. Prostriedok podľa navrhovaného vynálezu by mal obsahovať od 0 % do 99,99 % celkovej hmotnosti zmakčovadla. Je vhodnejšie, aby prostriedok obsahoval od 10 % do 95 %, ešte lepšie od 20 % do 80 % a najlepšie od 40 % do 75 % celkovej hmotnosti zmakčovadla.

Použiteľné zvlhčovadlá sú glycerín, propylénglykol, sorbitol, trihydroxystearín a podobne.

Ďalšou voliteľnou zložkou vhodných prostriedkov určených pre starostlivosť o pokožku je činidlo schopné imobilizovať tento prostriedok (vrátane látok, najvhodnejšieho zmakčovadla a/alebo iných liečebných/ochranných súčastí) na požadovanom mieste alebo na vložke. Pretože niektoré použiteľné zmakčovadlá podľa navrhovaného vynálezu majú kvapalné alebo polotekutú konzistenciu pri 20 °C, majú tendenciu obtekať, najmä ak sú vystavené tlaku. Akonáhle sa aplikujú na povrch, ktorý je v priamom kontakte s pokožkou alebo ak sú absorbované do vložky, najmä potom v rozpustenej alebo roztavenej podobe, zmakčovadlo sa väčšinou neudrží na požadovanom mieste. Namiesto toho začnú obtekať a presakovať na nežiadúce miesta vložky.

Tieto zmakčovadlá najmä vsakujú dovnútra do vložky, čo naruší ich schopnosť absorpcie, lebo väčšina zmakčovadiel má silný hydrofóbny charakter zvlhčovadiel a iných látok použitých v prostriedkoch podľa navrhovaného vynálezu. To tiež znamená, že je potrebné aplikovať na vložku omnoho väčšie množstvo zmakčovadla tak, aby sa dosiahol požadovaný terapeutický a/alebo preventívny efekt. Zvýšeným množstvom zmakčovadla vzrastie nielen cena, ale tiež nežiadúci vplyv na absorpčnú aktivitu jadra vložky a nežiadúci prenos prostriedku počas výroby a úprav vložky.

Imobilizačné činidlo má za úlohu zabrániť zmakčovadlu v pohybe jeho zadržaním na povrchu vložky, na ktorú je nanesený. To je väčšinou spôsobené tým, že imobilizačné činidlo zvýši bod topenia a/alebo viskozitu prostriedku na vyššiu hodnotu než má zmakčovadlo. Pretože imobilizačné činidlo je väčšinou umiestnené so zmakčovadlom (alebo rozpustené v zmakčovadla za pridania nejakého emulzifikátora), zadrží potom zmakčovadlo na určenom mieste na povrchu vložky a/alebo na mieste, na ktorom sa aplikovalo.

Výhodou je tiež zaistiť imobilizačné činidlo na povrch vložky, ktorý prichádza do kontaktu s telom, na ktorý je pôvodne nanosené. To sa môže dosiahnuť použitím imobilizačného činidla, ktoré rýchlo stuhne po aplikácii na povrch pokožky. Navyše chladenie pokrytých vložiek pomocou vetráku, ventilátora, atď. môže urýchliť kryštalizáciu imobilizačného činidla.

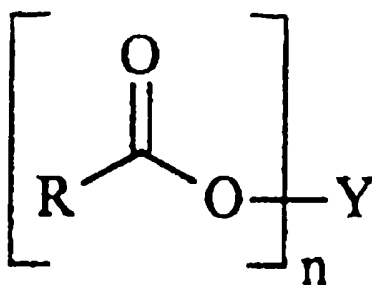
Okrem toho, že by malo byť miesiteľné (alebo rozpustné) v zmäkčovadle, imobilizačné činidlo by malo mať profil teploty topenia taký, aby sa pri izbovej teplote správalo ako tuhá látka. Z tohto hľadiska je výhodné, aby toto činidlo malo teplotu topenia aspoň 35 °C. To zaisťuje, že imobilizačné činidlo nebude samo migrovať do nežiadúcich oblastí. Je vhodnejšie, aby toto činidlo malo teplotu topenia aspoň 40 °C. Obyčajne však toto činidlo má teplotu topenia od asi 50 °C do asi 150 °C.

Ak sa použije, použiteľné imobilizačné činidlo sa môže vybrať zo zoznamu látok používaných na tento účel tak, aby nenarušilo primárnu úlohu prostriedku - inhibíciu enzýmov a nemalo negatívny vplyv na pokožku. Najvhodnejšie imobilizačné činidlo bude napr.: C₁₄ až C₂₂ vyšší nenasýtený alkohol, C₁₂ až C₂₂ masťná kyselina a C₁₂ až C₂₂ etoxylát vyššieho nenasýteného alkoholu s priemerným stupňom etoxylácie od 2 do 30 a ich zmesi. Najvhodnejšie imobilizačné činidlo bude však C₁₄ až C₁₈ vyšší nenasýtený alkohol, lepšie potom kryštalický materiál s vysokým bodom topenia ako sú napr.: cetylalkohol, stearylalkohol, behenylalkohol a ich zmesi. Najvhodnejšie sú zmesi cetyl- a stearylalkohlu. Ďalšie imobilizačné činidlo je C₁₆ až C₁₈ masťná kyselina, ako sú napr.: kyselina palmitová, kyselina stearová a ich zmesi. Najvhodnejšie sú kyseliny palmitová a stearová. Ďalšie výhodné imobilizačné činidlo je C₁₆ až C₁₈ etoxylát vyššieho nenasýteného alkoholu s priemerným stupňom etoxylácie od 5 do 20.

Najvhodnejšie vyššie nenasýtené alkoholy, masťné kyseliny a etoxyláty vyššieho nenasýteného alkoholu sú lineárne. Je dôležité, aby tieto vhodné imobilizačné činidlá ako sú C₁₆ až C₁₈ vyššie nenasýtené alkoholy zvýšili rýchlosť kryštalizácie prostriedku podľa navrhovaného vynálezu tak, aby kryštalizoval veľmi rýchlo na povrchu substrátu.

Je možné samozrejme použiť aj iné typy imobilizačných činidiel ako sú polyhydroxyestery masťných kyselín, polyhydroxyamidy masťných kyselín a ich zmesi. Najvhodnejšie estery a amidy obsahujú tri alebo viac voľných hydroxy skupín a majú obyčajne neiónový charakter. Pretože je dokumentovaná citlivosť niektorých jedincov na tieto látky, je potrebné zvoliť také deriváty, ktoré nedráždia pokožku.

Polyhydroxyestery masťných kyselín vhodné pre použitie v prostriedkoch podľa navrhovaného vynálezu budú mať tento všeobecný vzorec



kde R je C₅ až C₃₁ uhlíková skupina, lepšie potom C₇ až C₁₉ alkyl alebo alkenyl, lepšie potom lineárny C₉ až C₁₇ alkyl alebo alkenyl a najlepšie lineárny C₁₁ až C₁₇ alkyl alebo alkenyl alebo ich zmesi, Y je polyhydroxyhydrokarbonylová skupina s reťazcom obsahujúcim aspoň 2 voľné hydroxyly naviazané priamo na reťazec a n je aspoň 1. Vhodné Y môže byť napríklad polyol ako je glycerol, pentaerytrol, cukor ako je rafinóza, maltodextróza, galaktóza a sacharóza, glukózy, fruktóza, maltóza, laktóza, manóza a erytróza, alkoholy ako sú erytriol, xylitol, malitol, manitol a sorbitol a anhydridy alkoholov cukrov, ako je sorbitan.

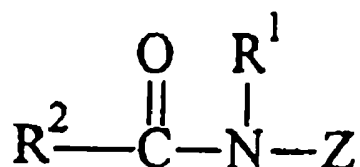
Jednou triedou vhodných polyhydroxyesterov mastných kyselín použiteľných v prostriedkoch podľa navrhovaného vynálezu sú estery sorbitanu, najlepšie estery sorbitanu C₁₆ až C₂₂ mastné kyseliny. Podľa spôsobu výroby, tieto estery sorbitanu obvyčajne obsahujú zmesi mono-, di-, tri- atď. estery. Príkladom vhodných sorbitanových esterov môžu byť sorbitan palmitát (napr. SPAN 40), sorbitan stearát (napr. SPAN 60) a sorbitan behanát, ktoré obsahujú niekoľko mono-, di-, tri- verzie esterov týchto sorbitanov, ako napr. sorbitan mono-, di-, tripalmitát, sorbitan mono-, di-, tristearát a sorbitan mono-, di-, tribehanát. Zmesi rôznych sorbitanových esterov sa môžu tiež použiť ako sorbitan palmitát a sorbitan stearát. Najvhodnejšie sorbitánové estery sú sorbitan stearát estery, najmä potom sorbitan mono-, di-, tristearát a niekoľko tetraesterov ako je napríklad SPAN 60 a sorbitan stearát predávaný pod obchodným názvom GLYCOMUL-S od Lonza, Inc. Hoci tieto sorbitan estery obvyčajne obsahujú zmes mono-, di-, triesterov a niekoľko tetraesterov, mono-, di-, triestery sú hlavnou zložkou zmesi.

Ďalšou triedou esterov mastných kyselín použiteľných v prostriedkoch podľa navrhovaného vynálezu sú niektoré glycerol monoestery, najlepšie glycerol monoestery C₁₆ až C₂₂ nasýtených mastných kyselín ako sú glyceryl monostearát, glyceryl monopalmitát a glyceryl monobehanát. Ďalej, rovnako ako u sorbitanových esterov, i glyceryl monoestery obvyčajne obsahujú podiel di- a triesterov. Zmesi použiteľné v navrhovanom vynáleze by mali obsahovať maximálny podiel glyceryl monoesterov.

Ďalšou triedou použiteľných polyhydroxyesterov mastných kyselín sú sacharózové estery mastných kyselín, najlepšie C₁₂ až C₂₂ sacharózových esterov nasýtených mastných

kyselin, sacharózové monoestery a diestery sú najvhodnejšie a zahŕňajú sacharózu mono- a distearát a sacharózu mono- a dilaurát

Vhodné polyhydroxyamidy mastných kyselín použiteľné v prostriedkoch podľa navrhovaného vynálezu majú tento všeobecný vzorec:

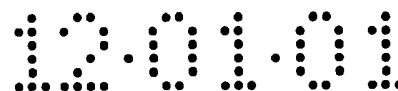


kde R¹ je C₁ až C₄ hydrokarbyl skupina, 2-hydroxyety, 2-hydroxypropanol, metoxyetyl, metoxypropyl alebo ich zmesi, najlepšie C₁ až C₄ hydrokarbyl alkyl, metoxyetyl alebo metoxypropyl, ešte lepšie potom C₁ až C₂ alkyl alebo metoxypropyl a najlepšie potom C₁ alkyl (metyl) alebo metoxypropyl a kde R² je C₅ až C₃₁ hydrokarbyl skupina, lepšie potom C₉ až C₁₇ alkyl alebo alkenyl, lepšie potom lineárny C₁₁ až C₁₇ alkyl alebo alkenyl alebo ich zmesi, Z je polyhydroxyhydrokarbylová skupina s lineárnym reťazcom obsahujúcim aspoň 3 voľné hydroxyly naviazané priamo na reťazec a n je aspoň 1. Vid' US patent 5 174 927, podaný v decembri 1992, Hosa, ktorý popisuje polyhydroxyamidy mastných kyselín a ich prípravu.

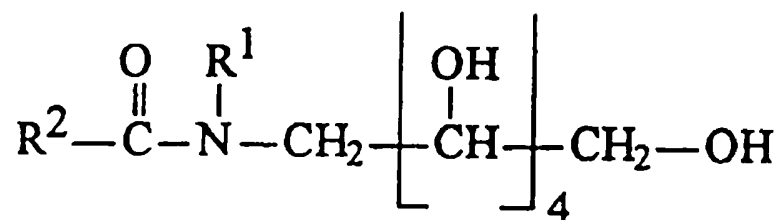
Skupina Z je odvodená obyčajne od redukujúceho cukru reduktívnej aminačnej reakcie, najlepšie to je glycityl. Vhodnými redukujúcimi cukrami sú glukóza, fruktóza, maltóza, laktóza, galaktóza, manóza a xylóza. Kukuričný sirup obsahujúci vyššie dextrany, kukuričný sirup obsahujúci fruktózu a kukuričný cukor obsahujúci vyššie maltózy sa môžu tiež použiť rovnako ako jednotlivé uvedené cukry. Tieto kukuričné sirupy umožňujú vznik cukorných zložiek pre Z skupinu.

Najvhodnejšia skupina Z je: -CH₂-(CHOH)_n-CH₂OH, -CH(CH₂OH)-[(CHOH)_n-1]-CH₂OH, -CH₂OH-CH₂-(CHOH)₂-(CHOR³)-(CHOH)-CH₂OH, kde n je v rozsahu od 3 do 5 a R je H alebo cyklický alebo alifatický monosacharid. Najvhodnejšie sú glycityly, kde n je 4, konkrétne potom -CH₂-(CHOH)₄-CH₂OH

Vo vyššie uvedenom všeobecnom vzorci môže R¹ byť napríklad N-metyl, N-etyl, N-propyl, N-izopropyl, N-butyl, N-2-hydroxyetyl, N-metoxypopyl alebo N-2-hydroxypropyl. R² môžu byť napríklad kakamidy, stearamidy, oleamidy, lauramidy, myristamidy, kapricamidy, palmitamidy, tallowamidy atď. Z skupinu môže tvoriť 1-deoxyglucityl, 2-deoxyfruktityl, 2-deoxymaltityl, 2-deoxylactityl, 1-deoxygalactityl, 2-deoxymanitityl, 2-deoxyfruktityl, 2-deoxymaltotriotyl atď.



Najvhodnejší polyhydroxyamid mastných kyselín má nasledujúci všeobecný vzorec:

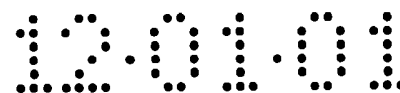


kde R¹ je metyl alebo metoxypropyl a kde R² je C₁₁ až C₁₇ lineárny alkyl alebo alkenyl. Môže to byť N-lauryl-N-metylglukamid, N-kokoyl-N-metoxypopylglukamid, N-palmityl-N-metoxypopylglukamid, N-tallowyl-N-metylglukamid, N-tallwyl-N-metoxypopylglukamid.

Ako už bolo uvedené, niektoré imobilizačné činidlá môžu vyžadovať emulzifikátor pre rozpustenie v zmäkčovadle. Jedná sa väčšinou o niektoré glukamidy ako sú N-alkyl-N-metoxypopylglukamidy s HLB hodnotou najmenej 7. Vhodné emulzifikátory by mali mať hodnotu HLB obyčajne pod 7. Z tohoto pohľadu, vyššie uvedené sorbitanestery, ako je napr. sorbitan stearát, ktoré majú HLB okolo 4,9 a menej, sú použiteľné pre rozpustenie imobilizačných činidiel na báze glukamidu v petroláte. Ďalšie použiteľné emulzifikátory sú stearet-2-(polyetylénglykol)éter steraylalkoholu so vzorcom CH₃(CH₂)₁₇(OCH₂CH₂)_nOH, kde n má priemernú hodnotu 2, izosorbitánlaurát a glycerylmonostearát. Emulzifikátor by sa mal dodať v množstve dostatočnom k rozpusteniu imobilizačného činidla v zmäkčovadle tak, aby sa získala v podstate homogénna zmes. Napríklad približne 1:1 zmes N-kokoyl-N-metylglukamidu v petroláte, ktoré nie je za normálnych podmienok možné miesiť, po pridaní 20 % 1:1 zmesi Steareth-2 a sorbitántristearátu je ľahké ich zamiešať do jedinej fázy.

Ďalšie prísady, ktoré môžu byť použiteľné ako imobilizačné činidlá alebo samotné alebo v kombinácii s vyššie uvedenými imobilizačnými činidlami, vrátane voskom ako sú vosk z karnaubovej palmy, ozokerit, včelí vosk, kandelilový vosk, parafín, cerestín, vosk z kavylu prepevného, izoparafín a iné obyčajne používané minerálne vosky. Vysoká teplota topenia týchto voskov napomáha imobilizácii prostriedkov podľa navrhovaného vynálezu na žiadanom mieste. Pridanie mikrokryštalických voskov je efektívna imobilizačná stratégia. Mikrokryštalické vosky sú schopné imobilizovať nízkomolekulárne uhl'ovodíky na žiadanom mieste. Najvhodnejší vosk je parafín. Príkladom najvhodnejšieho imobilizačného činidla je parafínový vosk ako je Parafin S.P 434 od Strahl and Pitsch, Inc., West Babylon, NY.

Množstvo použiteľných imobilizačných činidiel, ktoré sa môžu použiť v prostriedkoch podľa navrhovaného vynálezu závisí na množstve faktorov vrátane použitého zmäkčovadla, použitom imobilizačnom činidle, ďalších zložkách prostriedku a ďalších faktoroch. Ak sa



použije, imobilizačné činidlo predstavuje obyčajne od 5 do 90 % prostriedku, lepšie potom od asi 5 do 50 % a najlepšie od 10 do 40 % hmotnosti prostriedku

Je vhodné, aby aspoň horná časť vložky bola vyrobená z hydrofilného materiálu, aby cez ňu mohli dobre prechádzať tekutiny (napr. moč). Je tiež potrebné, aby prostriedok bol dostatočne zmáčanlivý, aby tekutiny prešli rýchlo cez hornú vrstvu. Inou možnosťou je použiť hydrofóbny prostriedok pre starostlivosť o pokožku a to tak, že tekutina tým, že zmení vlastnosti hornej vrstvy, je pokožka udržiavaná v poriadku. (Ako sa uvádza ďalej, nerovnomerná aplikácia prostriedku na povrch vložky je jedným zo spôsobov, ako dosiahnuť tento efekt.) Telesné tekutiny, ktoré sa majú absorbovať cez hornú vrstvu do jadra vložky a horná vrstva tak zostane v podstate suchá a pre pokožku príjemná. Ak sa použije hydrofóbny prostriedok, potom v závislosti od konkrétneho prostriedku je potrebné použiť hydrofilnú povrchovo aktívnu zložku (alebo zmes hydrofóbných povrchovo aktívnych zložiek) pre zvýšenie zmáčanlivosti. Napríklad niektoré imobilizačné činidlá ako je napríklad N-kokoyl-N-metoxypopylglukamid má hodnotu HLB aspoň 7 a je dostatočne zmáčanlivý i bez prídania hydrofilnej povrchovo aktívnej zložky. Iné imobilizačné činidlá ako sú C_{16} až C_{18} vyššie alkoholy s hodnotou HLB nižšou než 7 vyžadujú prídanie hydrofilného povrchovo aktívneho činidla, aby sa zvýšila zmáčanlivosť prostriedku potom, čo sa aplikuje na povrch pokožky. Podobne, hydrofóbne zmäkčovadlá, ako je napríklad petrolát, vyžadujú tiež prítomnosť hydrofilnej povrchovo aktívnej zložky v prípade, že výsledný prostriedok má byť hydrofilný. Samozrejme, že zmáčanlivosť vložky nie je podstatná v prípade, že povrch, ktorý je v kontakte s pokožkou je iný než priamo povrch vložky, alebo v prípade, že je zmáčanlivosť dosiahnutá inak (napr. nerovnomerným nanosením).

Vhodné hydrofilné povrchovo aktívne látky by mali byť miešateľné s prostriedkami starostlivosti o pokožku tak, aby mohli vytvoriť homogénnu zmes. Vzhľadom na možnú precitlivosť pokožky niektorých jedincov používajúcich prostriedky podľa navrhovaného vynálezu, na tieto činidlá, by mali byť tieto povrchovo aktívne látky jemné a pre pokožku ne podráždivé. Tieto povrchovo aktívne látky sú obyčajne nepolárne, a tým indiferentné vzhľadom k pokožke, ale i k ďalším zložkám vložky a prostriedku podľa navrhovaného vynálezu. Nežiadúcim efektom môže byť narušenie pevnosti v ťahu a zníženie adhézných väzieb a podobne.

Vhodné nepolárne povrchovo aktívne látky sú väčšinou nepohyblivé potom, čo sa prostriedok aplikuje na vložku a ich HLB hodnoty by mala byť v rozsahu od asi 4 do 20, lepšie potom od 7 do asi 20. Aby sa zabránilo ich pohybu, mali by mať teplotu topenia vyššiu než je

obyčajne teplota predpokladateľná pri správnom skladovaní, transporte, predaji a použití týchto produktov, t.j. vyššiu než aspoň 30 °C Vzhľadom na to by mali mať tu popisované látky nepolárne povrchovo aktívne látky bod topenia podobný tomu, aký je diskutovaný vyššie pre mobilizačné činidlo

Vhodné nepolárne povrchovo aktívne látky určené pre použitie v prostriedkoch starostlivosti o pokožku a prostriedkoch, ktoré sa aplikujú na vložku, aspoň v oblasti absorpcie kvapalín, sú napríklad alkyglykozidy, estery alkyglykozidov ako popisuje US patent 4 011 389 podaný 8 4 1997, Landgom et al , alkylpolyetoxylované estery ako je Pegosperse 1000MS (dostupný od Lonza Inc. Fair Lawn, NJ) etoxylované sorbitom mono-, di-, a/alebo triestery C_{12} až C_{18} mastných kyselín s priemerným stupňom etoxylácie okolo 20, lepšie potom od 2 do 10, ako je TWEEN 60 (sorbitan estery steárovej kyseliny s priemerným stupňom etoxylácie okolo 20) a TWEEN 61 (sorbitan estery steárovej kyseliny s priemerným stupňom etoxylácie okolo 4) a kondenzačné produkty alifatických alkoholov obsahujúce od 1 do 54 mólov etylénoxidu Alkylový reťazec alifatického alkoholu je obyčajne lineárny a obsahuje od 8 do 22 uhlíkových atómov Vhodné sú i kondenzačné produkty alkoholov s alkylovou skupinou obsahujúcou od 11 do 22 uhlíkov a asi 2 až 30 mólov etylénoxidu na mol alkoholu Príkladom týchto etoxylovaných alkoholov môžu byť kondenzačné produkty myristylalkoholu obsahujúce od 7 mólov etylénoxidu na mol alkoholu, kondenzačné produkty kokosového alkoholu (zmes vyšších alkoholov s alkylovými reťazcami s dĺžkou od 10 do 14 uhlíkových atómov) obsahujúce od 6 mólov etylénoxidu na mol alkoholu. Existuje množstvo vhodných etoxylovaných alkoholov, ktoré sú komerčne dostupné ako je napr. TERGITOL 15-S-9 (kondenzačný produkt C_{11} až C_{15} lineárnych alkoholov obsahujúci 9 mólov etylénoxidu), predávaný od Union Carbide Corporation, KYRO EOB (kondenzačný produkt C_{13} až C_{15} lineárnych alkoholov obsahujúci 9 mólov etylénoxidu), predávaný od Procter & Gamble Co , ako NEODOL označované množstvo povrchovo aktívnych látok od Shell Chemical Co , konkrétne potom NEODOL 25-12 (kondenzačný produkt C_{12} až C_{15} lineárnych alkoholov obsahujúci 12 mólov etylénoxidu) a NEODOL 23-6,5T (kondenzačný produkt C_{12} až C_{15} lineárnych alkoholov obsahujúci 6,5 mólov etylénoxidu, ktorý sa distiloval a potom sa odstránili niektoré prímеси) a hlavne ako PLURFAC označované množstvo povrchovo aktívnych látok od BASF Corp , konkrétne PLURFAC A-38 (kondenzačný produkt C_{18} lineárnych alkoholov obsahujúci 27 mólov etylénoxidu) Niektoré povrchovo aktívne látky typu etoxylovaných alkoholov ako je NEODOL 25-12 môžu mať tiež funkciu alkyetoxylovaných zmäkčovadiel Iné príklady vhodných povrchovo aktívnych látok na báze etoxylovaných alkoholov sú ICI's trieda Brj surfaktantov a



ich zmesi, kde Brij 72 (steareth-2) a Brij 76 (steareth-10) sú najvhodnejšie. Tiež zmesi etoxylovaných cetylalkoholov a stearylalkoholov na stupeň etoxylácie medzi 10 a 20 sa môžu použiť ako hydrofilné povrchovo aktívne látky.

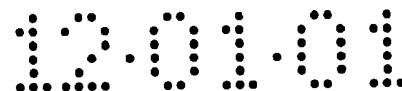
Iným príkladom povrchovo aktívnej látky v navrhovanom vynáleze je Aerosol OT, dioktylester síran kyseliny sulfosukcinovej predávaný American Cyanamid Company.

Ďalším typom vhodnej povrchovo aktívnej látky pre použitie v prostriedkoch starostlivosti o pokožku podľa navrhovaného vynálezu sú silikónové kopolyméry ako je General Electric SF 1188 (kopolymér polydimetylsiloxánu a polyoxyalkylénéteru) a General Electric SF 1228 (silikónový polyetyl kopolymér). Tieto silikónové povrchovo aktívne látky sa môžu použiť aj v kombinácii s inými povrchovo aktívnymi látkami uvedenými vyššie ako sú etoxylované alkoholy. Povrchovo aktívne látky na báze silikónu sú efektívne v koncentráciách tak nízky ako je napr. 0,1 %, lepšie potom 0,25 % až asi 1 % celkovej hmotnosti prostriedku.

Pokiaľ má byť prostriedok hydrofilný, je potrebné použiť také množstvo hydrofilnej povrchovo aktívnej látky, ktorá zvýči záčianlivosť prostriedku na požadovanú úroveň a závisí od HLB hodnoty imobilizačného činidla, ak sa použije, od HLB hodnoty povrchovo aktívnej látky a ďalších faktoroch. Prostriedok môže obsahovať od asi 0,1 % do asi 50 % hydrofilnej povrchovo aktívnej látky, ak je potrebné zvýšiť zmáčianlivosť prostriedku. Vhodnejšie je ale, aby prostriedok obsahoval od 0,1 % do 25 % a najlepšie od 10 % do 20 % hydrobilnej povrchovo aktívnej látky pre zvýšenie zmáčianlivosti prostriedku podľa navrhovaného vynálezu.

Prostriedky starostlivosti o pokožku a prostriedky podľa navrhovaného vynálezu môžu obsahovať aj iné zložky obyčajne prítomné v krémoch, mastiach, olejoch, zásypoch, suspenziách a podobne. Jedná sa o vodu, látky upravujúce viskozitu, parfemačné činidlá, dezinfekčné antibakteriálne zložky, antivírusové činidlá, vitamíny, farmaceutiák, deodoranty, zjasňovače, sťahovadlá, rozpúšťadlá, ochranné zložky a podobne. Navyše je možné pridať stabilizátor, ktorý predáži účinkovanie prostriedku ako sú deriváty celulózy, proteíny a lecitín. Všetky tieto materiály sú dobre známe v súčasnom stave techniky ako aditíva týchto prostriedkov a môžu sa použiť v obvyklej koncentrácii.

Ak sa použijú prostriedky podľa navrhovaného vynálezu na vodnej báze, môže sa použiť ochranná zložka. Vhodné ochranné zložky sú napríklad propylparaben, metylparaben, benzylalkohol, benzylalkonium, BHT alebo kyseliny ako sú kyseliny citrónová, tartarová, maleová, mliečna, benzoová, salicylová a podobne. Vhodné látky zvyšujúce viskozitu sú látky vyššie popísané ako efektívne imobilizačné činidlá. Ďalšie použiteľné látky sú napr.



alkylalaktomanan, kremík, mastenec, kremičitan horečnatý, sorbitol, koloidný sílikondioxid, kremičitan horečnatp-hlinitý, stearát zinoťnatý, alkohol z vlneného vosku, sorbiton, sesquioleát, cetylhydroxyetylcelulóza a iné modifikované celulózy. Vhodnými rozpúšťadlami sú napríklad propylénglykol, glycerín, cyklometikon, polyetylénglykoly, hexylénglykoly, diol a polyhydroxylované rozpúšťadlá. Vhodnými vitamínmi sú A, D-3, E, B-5 a E acetát

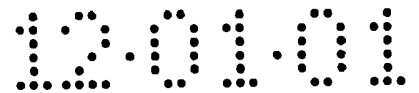
Transportné systémy

Látky podľa navrhovaného vynálezu alebo prostriedky, ktoré ich obsahujú, sa môžu naniesť na absorpčnú vložku v nejakom transportnom systéme dobre známom v súčasnom stave techniky, ktorý zaistí kontakt inhibítora s hmotou výkalov tak, aby inhiboval enzýmovú aktivitu a/alebo zaistil prenos látok alebo prostriedkov podľa navrhovaného vynálezu na pokožku užívateľa vložky tak, aby ho ochraňoval pred podráždením fekálnymi enzýmami v mieste kontaktu výkalov s pokožkou. Transportný systém môže byť zložkou časti alebo časťou vložky. Tieto transportné systémy sa rozdeľujú na také, ktoré prenesú transportovanú látku čistú a tie, ktoré ju prenesú z vehikla (prostriedku).

Transportné systémy môžu byť rozmáčkateľné alebo rozpustné mikrokapsule alebo "bublíny" obsahujúce látky alebo prostriedky podľa navrhovaného vynálezu. Tieto transportné systémy môžu obsahovať látky alebo prostriedky obsahujúce látky podľa navrhovaného vynálezu v inej než aktívnej forme a aktivované sú až v prítomnosti vlhkosti vzhľadom na prítomnosť moču a/alebo iných telesných odpadov. Tieto transportné systémy sú známe každému odborníkovi v súčasnom stave techniky.

Transportné systémy môžu tiež prenášať látku alebo prostriedok ako štruktúrnu vložku niektorej štruktúrnej jednotky vložky. Napríklad, látky alebo prostriedky podľa navrhovaného vynálezu môžu byť inkorporované priamo pomocou známych techník na povrch alebo do vnútornej štruktúry hornej vrstvy, na zadnú stranu a/alebo do absorpčného jadra alebo aj iných zložiek vložky v priebehu jej výroby, ako je napr. graftová alebo radikálna polymerizačná technika. Látky, ktoré sú vo forme prášku sa môžu na povrch vložky naniesť pomocou naparovacích techník a naviazané pomocou vodíkových väzieb, ktoré sa rozpadnú, akonáhle povrch zvlhne, a tým látku uvoľní. Bez ohľadu na použitý transportný systém, látky podľa navrhovaného vynálezu môžu zmeniť polohu, t.j. že sa môžu napr. odplaviť močom do iných oblastí vložky.

Látky a prostriedky podľa navrhovaného vynálezu sa potom aplikujú po použití vložky, kedy aspoň časť z nich sa preniesie z vložky na pokožku užívateľa. Prostriedok podľa



navrhovaného vynálezu je tak aplikovaný priamo na jedno alebo niekoľko miest na tele užívateľa alebo sa aplikuje na alternatívne miesta a to tak, aby bol k dispozícii pre prenos na jedno alebo viac miest za prispenia užívateľa (Např materiály umiestnené pod povrchom kontaktného miesta, enkapsulované prostriedky a pod) Vhodnými spôsobmi použitia látok alebo prostriedkov je rozstrekovanie, odtlačenie (flexografický odtlačok), pokrytie (např kontaktné pokrytie, rytinové pokrytie), pretlačenie alebo kombinácie týchto techník, např rozstrekovanie prostriedku pre starostlivosť o pokožku na rotujúci povrch, čo dopraví prostriedok na požadované miesto vo vložke Prostriedok obsahujúci látky podľa navrhovaného vynálezu sa môže aplikovať ako tuhý materiál pomocou množstva techník, ako je např vytlačovanie Minimálne množstvá látok alebo prostriedkov obsahujúcich látku podľa navrhovaného vynálezu, ktoré je potrebné aplikovať na pokožku užívateľa, je také množstvo, ktoré zaistí dostatočný terapeutický, ochranný a/alebo hojivý efekt, akonáhle sa na miesto určenia dopraví prostriedok podľa navrhovaného vynálezu. Použité množstvo látok a prostriedku podľa navrhovaného vynálezu závisí od rôznych faktorov, ako je typ pokožky, relatívna plocha vložky, ktorá má byť ošetrená prostriedkom a podobne. Doručenie efektívneho množstva látky podľa navrhovaného vynálezu na pokožku pomocou vložky za daný časový úsek, efektívne množstvo aplikovaného alebo presunutého prostriedku na jedno alebo viac miest na pokožke užívateľa, závisí predovšetkým od použitého prostriedku. Množstvo prostriedku podľa navrhovaného vynálezu na mieste kontaktu s pokožkou užívateľa by malo byť 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), lepšie potom od 1 mg/in^2 ($0,16 \text{ mg/cm}^2$) do asi 40 mg/in^2 (6 mg/cm^2), ešte lepšie od 4 mg/in^2 ($0,6 \text{ mg/cm}^2$) do asi 26 mg/in^2 (4 mg/cm^2) Tieto hodnoty sú však len ilustračné a každý odborník v odbore chápe, že typ prostriedku je tiež určujúcim parametrom diktujúcim koncentráciu, a že je potrebné aplikovať dostatočné množstvo látok a ideálne množstvo je potrebné otestovať špecifickými testmi.

Pretože prostriedok je v podstate fixovaný na povrch, je potrebné relatívne malé množstvo prostriedku pre doručenie efektívneho množstva látky. Možnosť použiť malé množstvá pre dosiahnutie prínosu pre pokožku je dané faktom, že prostriedok je aplikovaný nepretržite a automaticky, kedy je vložka používaná Ako je uvedené, možnosť použiť relatívne malé množstvá prostriedku pre starostlivosť o pokožku, umožňuje povrchovej vrstve vložky udržať si potrebné charakteristiky, čo sa týka prestupu vody

Prostriedok môže byť nanosený na vložku v ktoromkoľvek bode výroby Například je možné aplikovať prostriedok na hotovú vložku, tesne pred zabalením. prostriedok sa môže tiež aplikovať na požadovaná časť (např horný diel, boky, strany, stred, atď.) pri výrobe alebo

dodávateľom materiálu, pred tým, než je kompletovaná s inými časťami tak, aby vznikol požadovaný výrobok Prostriedok sa môže naniest' na miesta s tým, že do potrebných oblastí sa zanesie neskoršie v priebehu používania

Prostriedok sa na vložku obyčajne aplikuje v roztavenej forme Pretože v najvhodnejších variantoch majú prostriedky omnoho vyššiu teplotu topenia než je izbová teplota. Prostriedok sa obyčajne zahrieva na teplotu v rozsahu od 35 °C do 150 °C, lepšie potom od asi 40 °C do asi 100 °C, pred tým, než sa aplikuje na vložku Látky podľa navrhovaného vynálezu môžu do prostriedku pridané pred alebo po zahrievaní. Akonáhle sa prostriedok nanesie na vložku, ochladí sa a nechá stuhnúť. Aplikčný proces sa musí prispôbiť správne tuhnutiu prostriedku.

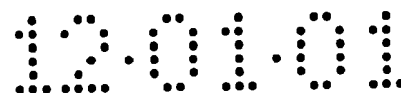
Najvhodnejším spôsobom nanosenia prostriedku na vložku je rozstrekovanie, kontaktné pokrytie, rytinové pokrytie, vytlačovacia pokrývacia technika a podobne. Jednou z techník je kontaktné pokrytie hornej strany vložky prostriedkom a potom sa vložka zkompletuje s ostatnými časťami produktu

Príklad C: Príprava absorpčnej vložky s hornou stranou pokrytou prostriedkom podľa navrhovaného vynálezu

A. Príprava prostriedku. prostriedok (prostriedok A) sa pripraví zmiesením nasledujúcich roztavených (alebo kvapalných) zložiek spolu petrolát (ako White Protopet® od Witco Corp , Greenwich, CT), stearylalkohol (ako CO1897 od The Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), aloe extrakt (Veragel Lipoid in Kaydol od Madis Botanicals, Onc., South Hackensack, NJ) a látka podľa príkladu 5 uvedeného vyššie Množstvo jednotlivých zložiek v percentách je uvedené v tabuľke

Zložka	% hmotnosti
Petrolát	52,2
Stearylalkohol	36,9
Aloe	0,9
Látka podľa príkladu 5	10,0

B Príprava vložky obsahujúca prostriedok kontaktným pokrytím. prostriedok A sa preniesie do reakčnej nádoby vyhriatej na teplotu 170 °F Prostriedok sa potom aplikuje pomocou kontaktného aplikátora (použitím napr Meltex EP45 adhezívneho taveninového aplikátora s piatimi otvormi na aplikačnej hlavici pracujúcom pri 170 °F) na povrch vložky (komerčne



dostupné ako detská plienka Pampers® Premium veľkosť 4, od Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH) v pásovom paterne, pričom pásy sú po celej dážke plienky Nanesie sa 5 pásov a každý meria 0,25 palcov na šírku a 11,75 palcov na dážku a celokovo sa podá 1,19 mg/cm² Medzera medzi pásmi bola 0,31 palca

Priklad D. Spôsob zlepšenia zdravia vložky

Dieťa vážiace 20 libier, ktoré vykazovalo typické príznaky zaparenín sa prebalovalo počas 21 dní plienkami podľa príkladu C. Plienky sa vymieňali ako obyčajne (obyčajne sa plienky menia každé 3 až 4 hodiny počas dňa a raz sa dieťa prebalí tesne pred spaním). Počas tejto doby sa nepodávali žiadne ochranné kožné zvlhčovacie produkty Po 21 dňoch bol výskyt zaparenín u dieťaťa značne potlačený

Priklad E. Spôsob zlepšenia zdravia pokožky

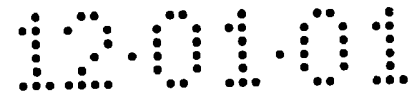
Dospelý človek trpiaci pomočovaním vážiaci 165 libier používal absorpčné vložky a nepretržite trpel slabým kožným opodráždením Používal absorpčné vložky rovnaké ako plienky dieťaťa podľa príkladu C po dobu 5 dní. Vložky si vymieňal ako obyčajne. Počas tejto doby sa nepodávali žiadne ďalšie ochranné a zvlhčovacie produkty. Po 5 dňoch bol výskyt podráždenia na pokožke potlačený alebo dokonca vymizol.

Priklad F. Spôsob zlepšenia zdravia pokožky

Dieťa vážiace 20 libier bez príznakov zaparenín a zápalom stredného ucha užívalo predpísané antibiotiká. Zo skúseností s neliečenými zapareninami ošetrovatel' predpokladal, že dieťa bude behom liečby trpieť zapareninami z uvoľnenej stolice Počas liečby antibiotikami sa dieťaťu aplikovali plienky podľa príkladu C Počas tejto doby sa mu nepodávali žiadne ďalšie ochranné a zvlhčovacie prostriedky Počas liečby antibiotikami sa u dieťaťa nevyvinuli žiadne príznaky zaparenín

Použitie prostriedku podľa navrhovaného vynálezu v prostriedkoch osobnej starostlivosti

Látky a prostriedky tu popisované sa môžu použiť v kožných aplikáciách, ktoré sú vhodné pre liečbu s inhibítorom enzýmov, konkrétne za prítomnosti protelolytických a lipolytických enzýmov Tieto prostriedky obsahujú efektívne a bezpečné množstvá látok podľa navrhovaného vynálezu a obvyklého nosiča týchto látok



Látky podľa navrhovaného vynálezu sa môžu použiť v nanositel'ných i v omývateľných prostriedkoch proti akné, pleťových mliekach a kondicionéroch, sprchových géloch, penivých aj nepenivých prípravkoch na tvár, kozmetike, telových olejoch, krémových zvlhčovadlách a kozmetických prípravkoch. Najdôležitejším prípravkom sú však prostriedky proti akné. Tieto prostriedky sa vyrábajú podľa štandardných postupov použitím štandardných substrátov známych v súčasnom stave techniky. Ak sa použijú v prostriedkoch osobnej starostlivosti látky podľa navrhovaného vynálezu (inhibitory enzýmov), sú obyčajne použiteľné v množstvách vyšších než 0,001 %, lepšie potom vyšších než 0,01 %, najlepšie potom vyšších než 0,1 % a nižších než 20 %, lepšie potom než 10 % a najlepšie 5 %. Nelimitujúcimi príkladmi prostriedkov osobnej starostlivosti sú uvedené ako referencie nižšie, kde sa môžu dodať látky podľa navrhovaného vynálezu, aby sa dosiahol požadovaný inhibičný efekt:

Prostriedky pre čistenie pokožky: US patent 5 641 479, Linares et al., podané 24.júna 1997, US patent 5 599 549 Wivell et al., podané 4 februára 1997, US patent 5 585 104, Ha et al., podané 17 decembra 1996, US patent 5 540 852, Kefauver et al., podané 30.júna 1996, US patent 5 510 050, Dunbar et al., podané 23 apríla 1996.

Prostriedky proti akné na tvár: US patent 5 612 324, Guang Lin et al., podané 18 apríla 1997, US patent 5 587 176, Warren et al., podané 24.decembra 1996, US patent 5 549 888, Venkateswaran, podané 27 augusta 1996, US patent 5 470 884, Corless et al., podané 28.novembra 1995.

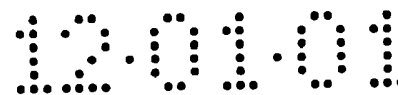
Sprchové gély: US patent 5 650 384, Gordon et al., podané 22.júna 1997, US patent 5 607 678, Moore et al., podané 4.marca 1997.

Kozmetika: US patent 5 641 493, Date et al., podané 24 júna 1997, US patent 5 605 894, Blank et al., podané 25.februára 1997, US patent 5 585 090, Yoshioka et al., podané 17.decembra 1996.

Oleje na ruky, tvár a telo: US patent 4939 179, Cheney et al., podané 3 júna 1990, US patent 5 607 980, McAtee et al., podané 4 marca 1997

Kozmetické a čistiace vreckovky. US patent 4 045 364, Richter et al., podané 30.augusta 1977, európska patentová prihláška EP 0 619 074, Touchet et al., podané 12.októbra 1994, US patent 4 975 217, Brown-Skrobot et al., podané 4.decembra 1990, US patent 5 043 155, Puchalski et al., podané 27 augusta 1991, US patent 5 648 083, podané 15.júna 1997

Použitie látok podľa navrhovaného vynálezu pre farmaceutické prostriedky



Látky podľa navrhovaného vynálezu sa môžu tiež použiť pre liečbu niektorých porúch ako je napríklad obezita. Inhibítory lipáz sú, ako sa ukázalo, použiteľné pre liečbu obezity, lebo inhibujú funkciu lipáz v čreve, vid' US patent 5 643 874 Bremer et al., 16 1997. Z toho vyplýva, že aj látky podľa navrhovaného vynálezu sú použiteľné pre takúto liečbu. Prínosom látok podľa navrhovaného vynálezu je znížená absorpcia látok v čreve, lebo sa zabráni ich rozkladu.

Okrem obezity sa pomocou látok podľa navrhovaného vynálezu môže liečiť alebo preventovať aj množstvo iných porúch a ochorení, vrátane tých, ktoré sú spojené s obezitou, napr. diabetes, vysoký krvný tlak, hypelipidémia a syndróm rezistencie k inzulínu. Látky podľa navrhovaného vynálezu sa môžu tiež použiť pre liečbu zápalu d'asien a ako antikoncepcia.

Látky podľa navrhovaného vynálezu môžu byť teda rôzne liekové formy určené pre liečenie a prevenciu vyššie uvedených porúch a chorôb. Pre prípravu rôznych liekových foriem sa použili zaužívané postupy ako je uvedené v Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa (1990).

Okrem aktívnej zložky - látky podľa navrhovaného vynálezu, obsahuje prostriedok ešte farmaceuticky prijateľný nosič. Termín "farmaceuticky prijateľný nosič", ako sa tu používa, popisuje jednu alebo viac kompatibilných pevných alebo kvapalných plnidiel, riedidiel alebo enkapsulačných substancií, ktoré sú použiteľné pre aplikáciu cicavcom. Termín "kompatibilný" popisuje látky, ktoré sú miesiteľné s látkami podľa navrhovaného vynálezu a navzájom a to takým spôsobom, že nedochádza k žiadnym interakciám, ktoré by podstatne obmedzili farmaceutický efekt prostriedku za obvyklých podmienok. Farmaceuticky prijateľné nosiče musia mať samozrejme dostatočnú čistotu a dostatočne nízku toxicitu tak, aby bolo možné ich aplikovať zvieratám, najmä cicavcom.

Látky podľa navrhovaného vynálezu môžu mať akúkoľvek liekovú formu vhodnú pre orálne, rektálne, povrchové, nasálne, okulárne a parenterálne podávanie. V závislosti na požadovanej ceste aplikácie je potrebné zvoliť príslušný farmaceuticky prijateľný nosič dobre známy v súčasnom stave techniky. Môže sa jednať o tuhé alebo kvapalné plnidlo, riedidlo, povrchovo aktívnu látku a enkapsulačné substancie. Môžu sa použiť farmaceuticky aktívne materiály, ktoré neovplyvňujú inhibičnú aktivitu látok podľa navrhovaného vynálezu. Množstvo použitého nosiča v spojení s efektívnym množstvom aktívnych zložiek dáva spolu dávku nutnú pre aplikáciu v jednom podaní. Spôsoby a prostriedky pre výrobu liekových foriem použiteľných v navrhovanom vynáleze sú popísané v nasledujúcich citáciách: 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 vydanie (1976).

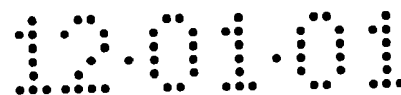
Príkladom látok, ktoré môžu slúžiť ako farmaceuticky prijateľný nosič sú cukry ako laktóza, glukóza a sacharóza, škroby ako sú kukuričný škrob a zemiakový škrob, celulóza a jej deriváty ako sú karboxymetylcelulóza sodná, etyl celulóza, metyl celulóza, práškový tragacant, slad, želatína, mastenec, tuhé lubrikanty ako je kyselina stearová a stearát horečnatý, síran vápenatý, rastlinné oleje ako je arašidový olej, olej zo semien bavlny, sezamový olej, olivový olej, kukuričný olej a olej z teobromy, polyoly ako je propylénglykol, glycerín, sorbitol, manitol a polypropylénglykol, alginát, emulzifikátory ako sú TWEEny, zvlhčovadlá ako je laurylsulfát sodný, farbivá, parfemačné činidlá, tabletizačné látky, stabilizátory, antioxidanty, ochranné zložky, voda bez pyrogénov, izotonické roztoky a roztoky fosfátového tlmivého roztoku.

Voľba farmaceuticky prijateľného nosiča, ktorý sa má použiť v kombinácii s látkami podľa navrhovaného vynálezu závisí od typu látky a požadovanom spôsobe aplikácie

Vhodnými farmaceuticky prijateľnými nosičmi pre systémovú aplikáciu sú cukry, škroby, celulóza a jej deriváty, slad, želatína, mastenec, síran vápenatý, rastlinné oleje, syntetické oleje, polyoly, alginát, emulzifikátory, voda bez pyrogénov, izotonické roztoky a roztoky fosfátového tlmivého roztoku Najvhodnejšími farmaceuticky prijateľnými nosičmi pre parenterálne aplikácie sú propylénglykol, etyloleát, pyrolidón, etanol a sezamový olej Je vhodné, aby farmaceuticky prijateľný nosič bol prítomný v prostriedku pre parenterálne aplikácie v množstve aspoň 90 % celkovej hmotnosti prostriedku.

Pre orálnu aplikáciu je možné požiť rôzne liekové formy ako sú tablety, kapsule, granule a hrubý prášok. Tieto liekové formy obsahujú bezpečné a efektívne množstvá látok podľa navrhovaného vynálezu, obvykle aspoň 5 %, lepšie potom od asi 25 % do 50 % látok podľa všeobecného vzorca I. Tablety môžu byť zlisované, rozomleté, potiahnuté cukrom, tenkým filmom alebo mnohonásobne stlačené, obsahujúce väzobné zložky, lubrikanty, riedidlá, dezintegračné činidlá, farbivá, chuťové prísady, látky uľahčujúce rozpúšťanie a taviace prísady. Kvapalné formy určené pre orálnu aplikáciu sú napr. roztoky, emulzie, suspenzie, roztoky a/alebo emulzie v nešumivých tabletách, šumivé tablety a obsahujú vhodné rozpúšťadlá, ochranné zložky, emulzifikátory, riedidlá, sladidlá, taviace prísady, farbivá a dochucovadlá

Farmaceuticky prijateľnými nosičmi vhodnými pre prípravu liekových foriem určených pre perorálnu aplikáciu sú dobré známe v súčasnom stave techniky Tablety obyčajne obsahujú konvenčné farmaceuticky prijateľné adjuvans ako inertné riedidlo ako je uhličitan vápenatý, uhličitan sodný, manitol, laktóza a celulóza, väzobné zložky ako sú škrob, želatína a sacharóza,



dizintegranty ako sú škrob, alginát a kroskarmelóza, lubrikanty ako sú stearát horečnatý, kyselina stearová a mastenec. Látky zlepšujúce prehľadnosť ako sú silikondioxid Môžu sa pridať farbivá ako sú FD&C farbivá, sladidlá a dochucovadlá ako sú aspartam, sacharin, mentol, pepermint a ovocné chute, ktoré sú použiteľné ako adjuvans u žuvacích tabliet Kapsule obyčajne obsahujú jedno alebo viac tuhých riedidiel uvedených vyššie Voľba nosiča je závislá od chuťových požiadaviek, ceny, stability, ktoré nie sú kritické pre vlastnosti prostriedku podľa navrhovaného vynálezu a môžu sa ľubovoľne modifikovať každým odborníkom v odbore

Prostriedky určené pre perorálnu aplikáciu tiež predstavujú roztoky, emulzie a suspenzie a podobne Farmaceuticky prijateľné nosiče vhodné pre tieto formy sú dobre známe v súčasnom stave techniky Obvyklým nosičom je sirup, elixir, emulzia a suspenzia ako sú etanol, glycerol, propylénglykol, polyetylénglykol, kvapalná sacharóza, sorbitol a voda. Pre suspenzie sú typickými činidlami metylcelulóza, karboxymetylcelulóza sodná, AVICEL RC-591, tragacant a alginát sodný. Obvyklými zvlhčovadlami sú lecitín a polysorbát 80, obvyklými ochrannými látkami sú metylparabén a benzoát sodný. Perorálne liekové formy tiež obsahovať také zložky, akými sú sladidlá, dochucovadlá a farbivá, ktoré boli popísané vyššie Tieto prostriedky sa môžu potiahnuť konvenčnými technikami, väčšinou pH alebo časovo závislým potiahnutím tak, že aktívna látka podľa navrhovaného vynálezu sa uvoľní v gastrointestinálnom trakte jedinca na požadovanom mieste alebo v rôznych časových úsekoch, čím sa zvýši jej efekt Tieto liekové formy môžu byť napr. celulóza, acetátftalát, polyvinylacetátftalát, hydroxypropylmetylcelulózaftalát, etylcelulóza, Eudragit, vosky a šelak Iné prostriedky použiteľné pre systémovú aplikáciu látok podľa navrhovaného vynálezu sú prostriedky určené pre podjazykovú, ústnu a nasálnu liekovú formu Tieto prostriedky obyčajne obsahujú jedno alebo niekoľko rozpustných plnidiel ako je sacharóza, sorbitol a manitol a zložky ako akacia, mikrokryštalická celulóza, karboxymetylcelulóza a hydroxypropylmetylcelulóza.

Je tiež možné pridať ďalšie látky uľahčujúce prehĺtnutie, zvlhčovadlá, sladidlá, farbivá, antioxidanty a dochucovadlá.

Prostriedky podľa navrhovaného vynálezu môžu tiež obsahovať iné aktívne zložky.

Spôsob aplikácie

Látky a prostriedky podľa navrhovaného vynálezu sa môžu podávať povrchovo alebo systémovo Systémová aplikácia je spôsob aplikácia prostriedku podľa navrhovaného vynálezu do tkanív tela pacienta napr. interartikulárne, intratekálne, epidurálne, intramuskulárne, transdermálne, intravenózne, intraperitoneálne, podkožne, podjazykovo, rektálne alebo orálne

Ak sa použijú ako farmaceutický prostriedok, je vhodné, aby sa látky podľa navrhovaného vynálezu podávali orálne

Konkrétna dávka podanej látky, rovnako ako trvanie liečby a jej forma, ak sa látka podáva povrchovo alebo systémovo, sú navzájom závislé. Dávka a spôsob liečby tiež závisí od takých faktorov ako je druh podávanej látky, indikácia liečby, inhibičná aktivita látky, vlastnosti liečeného subjektu ako je váha, liečebný režim a prítomnosť eventuálnych vedľajších efektov.

Obyčajne sa jedná o 5 až 3 000 mg, skôr však 5 až 1 000 mg a najskôr 10 až 100 mg látky podľa navrhovaného vynálezu, pričom sa jedná o dennú dávku pri systémovej aplikácii. Je jasné, že tieto dávky sa tu uvádzajú len ako príklad a že denná dávka sa môže upraviť v závislosti od vyššie uvedených hodnôt.

Pre lokálne poruchy sa uprednostňuje povrchová aplikácia. Pre liečbu kožných zápalov sa prostriedok aplikuje povrchovo, vo forme gélu alebo pasty, masti alebo oleja. Spôsob liečby teda závisí od povahy poruchy a použitie patričných liekových foriem závisí od súčasného stavu techniky

U všetkých uvedených možnosti sa môže látka podľa navrhovaného vynálezu aplikovať samostatne alebo ako zmes a prostriedok môže obsahovať ďalšie aktívne zložky alebo nosiče v závislosti od indikácie.

Príklad G.

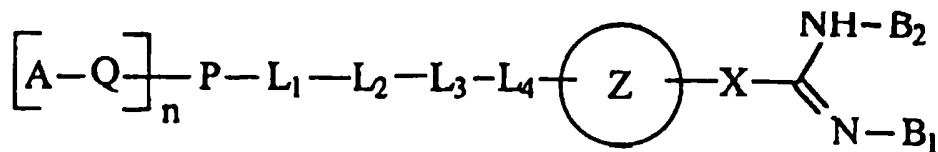
Tablety určené pre orálnu aplikáciu podľa navrhovaného vynálezu obsahujú

Zložka	Množstvo
látka podľa príkladu 3	10 mg
laktóza	120 mg
kukurličný škrob	70 mg
mastenec	4 mg
steartát horečnatý	1 mg

Ďalšie látky podľa navrhovaného vynálezu môžu byť tiež použité s rovnakými výsledkom.

PATENTOVÉ NÁROKY

1 Zlúčenina podľa všeobecného vzorca.



a jej tautoméry, prijateľné soli a biohydrolyzovateľné amidy, estery a imidy, pričom

(a) B₁ predstavuje vodík, metyl, etyl, propyl, metylénovú skupinu pripojenú na B₂ prostredníctvom jednoduchéj kovalentnej väzby tak, aby B₁ a B₂ vytvorili päťčlenný kruh a metylénová skupina pripojená na B₂ prostredníctvom inej metylénovej skupiny tak, aby B₁ a B₂ vytvorili šesťčlenný cyklus,

(b) B₂ predstavuje vodík, metyl, etyl, propyl, metylénovú skupinu pripojenú na B₁ prostredníctvom jednoduchéj kovalentnej väzby tak, aby B₁ a B₂ vytvorili päťčlenný kruh a metylénová skupina pripojená na B₁ prostredníctvom inej metylénovej skupiny tak, aby B₁ a B₂ vytvorili šesťčlenný cyklus,

(c) X predstavuje alebo prázdnu pozíciu alebo -CH₂-, -NH-,

(d) Z je aromatický, substituovaný alebo nesubstituovaný monocyklický alebo polycyklický, karbocyklický alebo heterocyklický kruh,

(e) L₁, L₂ a L₃ sú nezávislé prázdne pozície, alebo -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, CF₂-, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, -C(O)NH-, -NH-SO₂-R¹-, -C(O)-R²-, -C(O)-R³-O-, -C(O)-R⁴-S-, -C(O)-R⁵-NH-, -NH-R⁶-, -O-R⁷-, -C(O)O-R⁸-, -C(O)NH-R⁹-, -NHC(O)-R¹⁰-, -OC(O)-R¹¹-, -C(O)-CH(R¹²)-N(R¹³)-Y-, kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ sú nezávisle alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, alkylamino, chránená alkylamino, arylamino, chránená arylamino, arylalkylamino, chránená arylalkylamino skupina a kde R¹² je vodík, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, alkylamino, chránená alkylamino, arylamino, chránená arylamino, arylalkylamino, chránená arylalkylamino skupina, a -AA kde -AA je aminokyselinový bočný reťazec a R¹³ je vodík a R¹² a R¹³ spolu tvoria monocyklický alebo polycyklický heterocyklický kruh s dusíkom, na ktorý je naviazaný R¹³ a kde Y je prázdna pozícia alebo -C(O)-CH(R¹⁴)-N(R¹⁵)- kde R¹⁴ je vodík, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, alkylamino, chránená alkylamino, arylamino, chránená arylamino, arylalkylamino, chránená arylalkylamino skupina, a -AA kde -AA je aminokyselinový bočný reťazec a R¹⁵ je

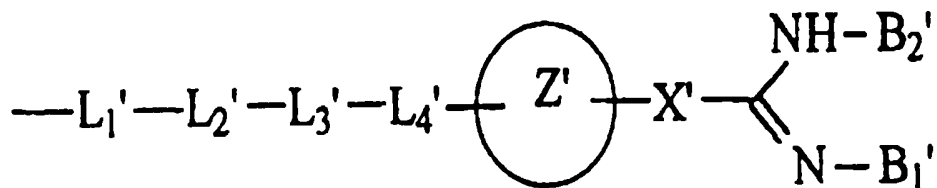
vodík a R^{14} a R^{15} spolu tvoria ďalší monocyklický alebo polycyklický heterocyklický kruh s dusíkom, na ktorý je naviazaný R^{15}

(f) L_4 je prázdna pozícia alebo $-C(O)-$,

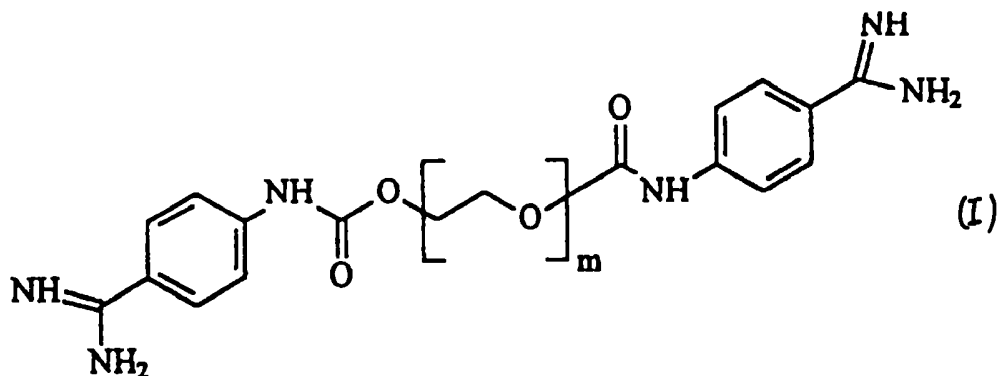
(g) P je poly(alkylénoxid) polymér obsahujúci lineárny poly(alkylénoxid) rozvetvený poly(alkylénoxid), hviezdicovitý poly(alkylénoxid),

(h) N je v intervale od 1 do asi 100,

(i) Q je prázdna pozícia alebo $-O-$,



(j) A je prázdna pozícia, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, Z' , kde Z' je nasýtený, nenasýtený alebo aromatický monocyklický alebo polycyklický karbocyklický či heterocyklický kruh, $-C(O)-Z'$, a kde L_1' , L_2' , L_3' , X' , B_1' a B_2' sú rovnaké ako boli definované pre L_1 , L_2 , L_3 , Z , X , B_1 a B_2 , pričom látka nemá všeobecný vzorec I a všeobecný vzorec I je:



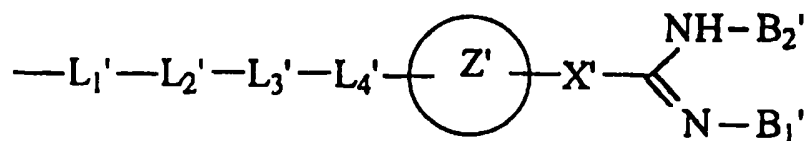
kde m je v intervale od 3 do asi 500.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde B_1 a B_2 sú nezávisle vodík, P je lineárny poly(alkylénoxid) a n je 1.

3. Zlúčenina podľa nárokov 1 alebo 2, kde P je $[M]_m$ kde M je monomér etylénoxidu, m je v intervale od 5 do asi 1000 a Q je $-O-$.

4 Zlúčenina podľa ktoréhokol'vek z predchádzajúcich nárokov, kde X je $-NH-$ a A je alkyl.

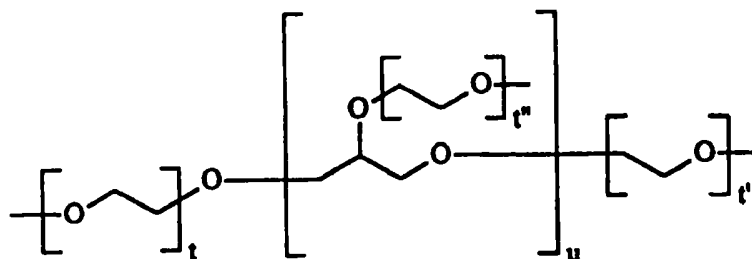
5. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Q je -O- a A je:



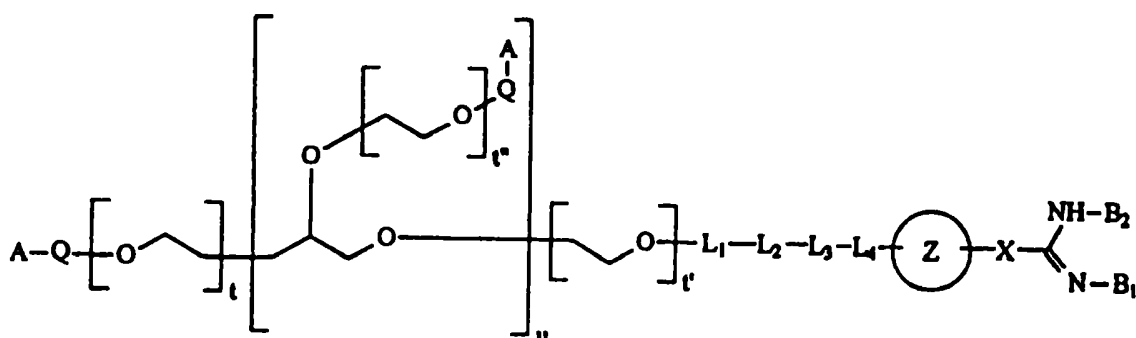
kde $L_1' = L_1$, $L_2' = L_2$, $L_3' = L_3$, $Z' = Z$, $X' = X$, $B_1' = B_1$ a $B_2' = B_2$.

6. Zlúčenina podľa nároku 1, kde B_1 a B_2 sú vodík a P je rozvetvený poly(alkylénoxid).

7. Zlúčenina podľa nároku 6, kde P je:

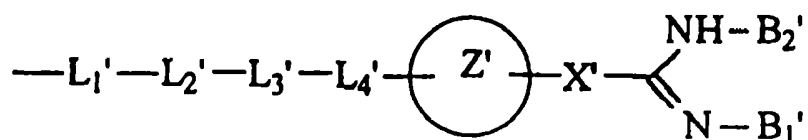


kde u je v intervale od 1 do asi 10 a kde t'' je v intervale od 4 do 990 a kde látka má tento všeobecný vzorec:



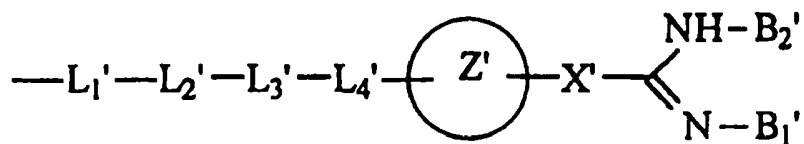
a kde n je $u + 1$ a Q je prázdna pozícia.

8. Zlúčenina podľa nárokov 6 a 7, kde A je:



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

9. Zlúčenina podľa nároku 1, kde P je hviezdicovitý poly(etylénoxid), kde Q je -O- a A je:



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

10. Prostriedok vyznačujúci sa tým, že obsahuje

(I) látku podľa ktoréhokoľvek predchádzajúceho nároku

(II) nosič, ktorým je nosič obvyklý v prostriedkoch starostlivosti o pokožku, nosič obvyklý v prostriedkoch osobnej starostlivosti a farmaceuticky prijateľný nosič.