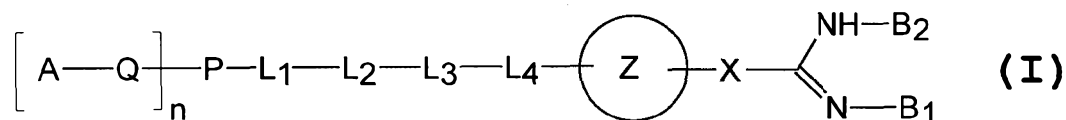


KIVONAT

Enzim inhibitorok

A találmány tárgyát olyan vegyületek, készítmények és eljárások képezik, amelyek kedvezőtlen egészségi, bőr-, haj- és szájállapot megakadályozására és kezelésére alkalmazhatók. A vegyületek, készítmények és eljárások széles körben alkalmazhatók az egészség-, bőr-, haj-, száj-, szépség- és személyi ápolásban. A találmány tárgyát különösen az



általános képletű vegyületek és azok tautomerjei, elfogadható sói és biológiailag hidrolizálható amidjai, észterei és imidjei képezik - amelyek képletében A, Q, n, P, L¹, L², L³, L⁴, Z, X, B¹ és B² jelentése a leírásban definiáltak szerinti.

Enzim inhibitorok

A találmány szerinti vegyületek, készítmények és eljárások az egészségügyi, bőr-, haj-, szépség- és személyi ápolási felhasználásoknál széles körben alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületeket, készítményeket és eljárásokat ezenkívül alkalmazhatjuk olyan mosási és tisztítási célokra, keményfelület tisztításra, gyepre és kertben, és bevonási felhasználásoknál, amelyeknél az enzimgátlás előnyöket biztosíthat a fogyasztónak.

A találmány tárgyát olyan enzimek elleni gátló aktivitással rendelkező vegyületek képezik, amelyek érintettek bizonyos kedvezőtlen egészségügyi, bőr, haj és száj állapotok elősegítésében. Ilyen enzimek a lipázok, szerin-proteázok, fémproteázok, cisztein-proteázok és aszparagin-proteázok, de nem korlátozódnak ezekre. Ezek az enzimek még pontosabban például a lipáz, karboxi-peptidáz A, kimotripszin, elasztáz, tripszin és leucin-aminopeptidáz. A vegyületeket az állapotok széles spektrumával szemben alkalmazhatjuk, beleértve a pelenkakiütést, pattanást, periodontális (fog körüli) betegséget és elhízást, de nem korlátozódva ezekre. A vegyületeket gátló anyagokként és gyógyszer vivőrendszerekként is alkalmazhatjuk.

A pelenkakiütés egy csecsemő testének pelenkával fedett részein az irritáció és gyulladás közösleges formája. Ezt az állapotot pelenka dermatitisnek, betét dermatitisnek, betét kiütésnek és kipállásnak is nevezik. Bár ez az állapot bizonyára gyakoribb a csecsemőknél, valójában nem korlátozódik rájuk. Kialakulhat ez az állapot bármelyik, inkontinenciától olyan mértékben



szenvedő személynél, amely abszorbens cikkek alkalmazását igényli. Ilyen személyek az újszülöttek, az idősebb emberek és azok, akik súlyos betegek vagy nem járóképesek.

A pelenkakiütés olyan állapot, amely legkorábbi szakaszában érintkezési irritációs dermatitis. A pelenkakiütés irritációját a bőrnek vizelettel vagy bélsárral vagy mindkettővel való hosszas érintkezése eredményez. Bár ismertese, hogy a testi hulladék hozzájárul a pelenkakiütés kifejlődéséhez, még nem azonosították egyértelműen, hogy a bőr irritáció kialakulásáért a vizeletnek vagy bélsárnak pontosan melyik komponense vagy komponensei felelősek. A pelenkakiütéssel kapcsolatosan legáltalánosabban elfogadott tényezők az ammónia, a bélsár enzimek, baktériumok, a bakteriális tevékenység termékei, a vizelet pH értéke, a túlzott vízfelvétel és a *Candida albicans*.

Bizonyított, hogy a bélsár proteolitikus és lipolitikus enzimek közvetlen szerepet játszanak az ilyen állapotok, például a pelenkakiütés bőr irritációjának és gyulladásának kiváltásában. Lásd például az U.S.P. 4,556,560; U.S.P. 4,657,537; U.S.P. 4,685,909; U.S.P. 4,842,593 számú szabadalmi leírásokat; Buckingham és munkatársai: „Etiologic Factors in Diaper Dermatitis: The Role of Feces”, *Pediatric Dermatology*, Vol. 3, 107-112 (1986); és Andersen és munkatársai, „Fecal Enzymes: *in vivo* Human Skin Irritation”, *Contact Dermatitis*, Vol. 30, 152-158, (1994) közleményeket. Ezek a hatások továbbá valószínűleg megjelennek, ha vizelet van jelen, és/vagy a bőr eltömődött.

MacFarlane és munkatársai, „Contribution of the Microflora to Proteolysis in the Human Large Intestine” című dolgozatukban,



Journal Applied Bacteriology, Vol. 64, 37-46, (1988) arról számolnak be, hogy a bélsár mikroflóra szignifikánsan hozzájárul az emberi bélsár proteolitikus aktivitásához, ami felveti, hogy a bakteriális enzimek széles skálája – beleértve a proteázokat, lipázokat és egyéb észterázokat – hozzájárulhat a bőr károsodásához. A különböző proteáz csoportok enzimaktivitásának gátlására kiszemelt inhibitorokkal végzett tanulmányok azt mutatják, hogy a szerin-proteázok, cisztein-proteázok és fémproteázok felelősek a legvalószínűbben a bélsár teljes proteolitikus aktivitásáért. Azonban nagyjából ismeretlen marad a proteolitikus enzimek különböző típusainak viszonylagos hozzájárulása a bőrkárosodáshoz.

Jelenleg néhány megközelítésben megkísérelték csökkenteni vagy kezelni az olyan bőrállapotok, mint pelenkakiütés, megjelenését több ok vagy fontos kofaktor megcélzásával. A bőr nedvesedésének gyakori pelenkacserével való csökkentése, nedvességet abszorbeáló hintőporok alkalmazása, szuper abszorbens anyagok alkalmazása és a pelenkákban a levegőáramlás javítása, például jól ismert megközelítések. Mesterséges korlátok alkalmazását szintén széles körben gyakorolják. Ezek közül jellemző az esetenkénti krém, kenőcs, oldat vagy paszta alkalmazás, a bőrnek a bélsár vagy vizelet irritáló anyagok elleni bizonyos fokú fizikai korlát védelem biztosítására, tekintet nélkül azok sajátos természetére. A korlátos megközelítés azonban, bár csökkenti az irritáló anyagok hozzáférését a bőrhöz, önmagában abszorbeáló és esztétikailag visszatetsző lehet.

Bár láthatóan több tényező érintett a pelenkakiütés kialaku-



lásában, valószínű, hogy a bőrnek az irritáló anyagokra, például bélsár enzimekre, való fiziológiai reagálásai bonyolultak, néhány közöséges mechanizmust tartalmaznak. Ismert például, hogy a bőrsejtek cinokin termelése az irritáló anyagok jelenlétére és a bőr külső záró rétegének (stratum corneum) perturbációjára (zavarására) való közöséges reagálás. A citokinek termelésében érintett fő sejt típus a keratinocit, ez azon sejt típus, amely közvetlenül a stratum corneum mellett található, és a legvalószínűbben legelőször találkozik össze az irritáló anyaggal. Kimutatták, hogy a keratinocit az irritáló anyagokra reagálva különböző citokinek széles választékát választja ki, beleértve a gyulladás gátló citokin interleukin-1- α -t (IL-1 α). Ez a citokin és mások, egymást követő eseményeket indukálnak, amelyek ténylegesen erythema (gyulladásos bőrvörösség), kiütések, hámlás és fekélyesedés fiziológiai megjelenéséhez vezethetnek, amelyeket együttesen pelenkakiütésként írunk le.

Bár korábban közöltek bélsár ureáz, lipáz és/vagy proteáz enzimaktivitás inhibitorokat tartalmazó bizonyos készítményeket a pelenkakiütés kezelésére, korábban nem ismerték fel az ezen aktivitástömeg fontosságát az egymást követő gyulladásos folyamatokhoz vezető, keratinociták általi kezdeti citokin reakció megakadályozására. Korábban különösen azt nem ismerték fel, hogy a bélsár enzimek fontos szerepet játszanak a keratinocitáknak az irritáló anyagokra való citokin reakciójának előidézésében, és a bélsár enzimek gátlása speciálisabb eszközt biztosít a pelenkakiütés gátlásában vagy kezelésében, mint az előzőekben közöltek.

A találmány szerinti vegyületek, készítmények és eljárások

az előző hibákon azon enzimek gátlásával lesznek úrrá, amelyek érintettek az olyan állapotok, mint például a bőrkárosodás és a pelenkakiütés gyulladása, kiváltásában, ahogyan az előzőekben közöltük. Meglepő módon rájöttünk, hogy a találmány szerinti vegyületek gátolják az olyan körülmények, mint például pelenkakiütés, kiváltásában érintett enzimeket. Rájöttünk, hogy a találmány szerinti vegyületek proteolitikus és/vagy lipolitikus enzimekkel szemben gátló aktivitásúak, beleértve a lipázt, karboxipeptidáz A-t, kimotripsint, elasztázt, tripsint és/vagy leucin-aminopeptidázt, de nem korlátozódnak ezekre. A találmány szerinti vegyületek azokat az enzimeket gátolják, ami csökkenti a bélsár anyag irritáló potenciálját.

Továbbá meglepő módon arra is rájöttünk, hogy a találmány szerinti vegyületek a bőrön keresztül korlátozott abszorpcióval rendelkeznek, ezáltal nagy mértékben csökkentik a lehetséges szervezeti mellékhatásokat. Az ilyen vegyületeket ennek megfelelően helyileg a bőrhöz vihetjük olyan szállítórendszerekkel, mint például egy pelenka fedőlap, amely lehetővé teszi a vegyületek szoros bőrközelségét.

Arra is rájöttünk továbbá, hogy a találmány szerinti vegyületek alkalmazása nem korlátozódik a pelenkakiütéshez hasonló állapotok kezelésére és megakadályozására. A találmány szerinti vegyületeket a bélben található lipáz részleges gátlásával alkalmazhatjuk az elhízás kezelésében is. A találmány szerinti vegyületek ennél fogva inhibitor aktivitásuk és polimeresen konjugált természetük következtében, a szájon át való bevételt követő korlátolt abszorpciójuk miatt, ebben a tekintetben különösen



biztonságosak lehetnek.

A találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk az olyan gyulladásos állapotok ellen is, mint például a pattanás. Elméletéhez való kötődés szándéka nélkül, a baktérium lipázok szabad zsírsavakat formálva lebontják a faggyúban levő triglicerideket, amelyek a tüszőfal irritálásáról ismertek. A találmány szerinti vegyületek lipáz gátló energiája megakadályozza az olajtermelést és szövet irritációt. Továbbá, a baktérium proteázoknak a találmány szerinti vegyületekkel való gátlása csökkenti a begyulladt tüszőben is az irritációt, mert ezek a vegyületek egy poli(alkilén-oxi)-csoportot tartalmaznak, amely elősegíti a faggyúba szivárgást.

Bár bizonyos nem-polimer guanidin és amidin származékokat proteázok, beleértve tripszin, kimotripszin, plazmin, kallikrein, trombin és akrozin inhibitoraiként közölnek, a találmány szerinti vegyületeket a szakirodalomban még nem közölték. Lásd például az U.S.P. 5,622,984 számú szabadalmi leírást; a 0,486,702 számú európai szabadalmi bejelentést; az U.S.P. 4,948,891 és U.S.P. 4,454,338 számú szabadalmi leírásokat. A szakirodalom azonban bővelkedik ilyen guanidino és amidino enzim inhibitorokban, nem található ilyen inhibitorok alkalmazásának említése penlenkakiütés enyhítésére vagy megakadályozására.

Továbbá, mialatt ismert a polimerek konjugálása peptidekkel, polipeptidekkel és bizonyos kis molekulákkal, az ilyen egyesülést nagy mértékben változó célokhoz érik el. Közölték például az aminosav maradékoknak vagy peptid szekvenciáknak poli(alkilén-oxid)-okkal formált olyan kopolimerjeit, amelyekben a kopolimer gyógyászati hatóanyagokkal konjugált. Ilyen konjugátumokat

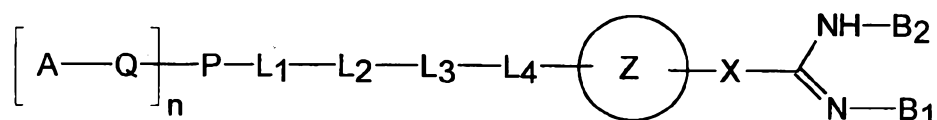
a poli(alkilén-oxid)-ok funkcionalitásának növelésére alkalmazhatóként közölnek. Lásd az U.S.P. 5,455,027 számú szabadalmi leírást. Másik példa a taxol konjugálása polimerekkel, különösen poli(etilén-oxid)-dal. Ebben az esetben a konjugálást a gyógyszer vízben való oldhatóságának, és így szállításának növelésére hasznosítják. A taxol végül lehidrolizálható a konjugátumot tartalmazó beültetett gélről. Lásd az U.S.P. 5,648,506 számú szabadalmi leírást. További példa para-amino-benzamidin poli(etilén-oxid) konjugátumait enzimek affinitás extrahálással való tisztításához állították elő. A 2,252,351 számú francia szabadalmi bejelentés; és Takerkart, G., „Preparation and Properties of Organophilic Trypsin Macro-Inhibitors: Diamidino- α,ω -Diphenylcarbamyl-Poli(Ethylene Glycol)” *FEBS Letters*, Vol. 42, 214-217 (1974). Lásd szintén az U.S.P. 5,162,307 számú szabadalmi leírást; Bernkop-Schnurch és munkatársai, „Synthesis and Evaluation of a Modified Mucoadhesive Polymer Protecting from α -Chymotrypsinic Degradation”, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 146, 247-254 (1997); Bernkop-Schnurch és munkatársai, „Development and Analysis of a Polymer Protecting from Luminal Enzymatic Degradation Caused by α -Chymotrypsin”, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol. 23, 733-740 (1977); és Bernkop-Schnurch és munkatársai, „Development and *in vitro* Evaluation of a Drug Delivery System Protecting from Trypsinic Degradation”, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 157, 17-25 (1997).

Ennek megfelelően meglepő módon rájöttünk, hogy a találmány szerinti vegyületek, készítmények és eljárások széles spektrumú

alkalmazhatóságúak és enzim aktivitásúak, különösen olyan állapotoknál, amelyeknél proteázok és lipázok játszanak szerepet.

A találmány tárgyát olyan vegyületek, készítmények és eljárások képezik, amelyeket kedvezőtlen egészségi, bőr, haj és száj állapotok megakadályozására és kezelésére alkalmazhatunk. A vegyületeket, készítményeket és eljárásokat szintén széles körben alkalmazhatjuk egészségi, bőr-, haj-, száj-, szépség- és személyi ápolási felhasználásoknál.

A találmány tárgyát különösen a



szerkezetű vegyületek és azok a tautomerjei, elfogadható sói és biológiailag hidrolizálható amidjai, észterei és imidjei képezik, amelyekben:

- (a) B^1 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propilcsoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport, egyetlen kötéssel keresztül a B^2 csoporthoz oly módon kapcsolt metilén-csoport, hogy B^1 és B^2 egy ötagú gyűrűt formál, és egyetlen kötéssel keresztül a B^2 csoporthoz oly módon kapcsolt másik metilén-csoport, hogy B^1 és B^2 egy hattagú gyűrűt formál;
- (b) B^2 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propilcsoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport, egyetlen kötéssel keresztül a B^1 csoporthoz oly módon kapcsolt metilén-csoport, hogy B^1 és B^2 egy ötagú gyűrűt formál, és egyetlen kötéssel keresztül a B^1 csoporthoz oly módon kapcsolt másik metilén-csoport, hogy B^1 és B^2 egy hattagú gyűrűt formál;

- (c) X jelentése semmi, metiléncsoport és imidcsoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport;
- (d) Z jelentése aromás, szubsztituált vagy szubsztituálatlan, monociklusos vagy policiklusos, széngyűrű vagy heterociklusos gyűrű;
- (e) L¹, L² és L³ jelentése egyenként, egymástól függetlenül egymástól függetlenül semmi, imid-, oxigéncsoport, -S-, -C(O)-, -CF₂- képletű csoport, alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil-, aril-alkenilcsoport, -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 és -C(O)-CH(R¹²)-N(R¹³)-Y- általános képletű csoportok által alkotott csoportból kiválasztott csoport:

- amely képletekben

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ és R¹¹ jelentése egymástól függetlenül alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil-, aril-alkenil, alkil-amino-, védett alkil-amino-, aril-amino-, védett aril-amino-, aril-alkil-amino-, védett aril-alkil-aminocsoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport:

R¹² jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil-, aril-alkenil, alkil-amino-, védett alkil-amino-, aril-amino-, védett aril-amino-, aril-alkil-amino-, védett aril-alkil-amino- és -AA csoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport, és -AA jelentése aminosav oldallánc, és

R¹³ jelentése hidrogénatom, vagy R¹² és R¹³ csoport együtt

egy monociklusos vagy policiklusos, nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt formál, amelyhez az R^{13} csoport kötött, és

Y jelentése semmi vagy $-C(O)-CH(R^{14})-N(R^{15})-$ általános képletű csoport,

R^{14} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil-, aril-alkenil, alkil-amino-, védett alkil-amino-, aril-amino-, védett aril-amino-, aril-alkil-amino-, védett aril-alkil-amino- és -AA csoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport, és -AA jelentése aminosav oldallánc, és

R^{15} jelentése hidrogénatom, vagy R^{14} és R^{15} csoport együtt egy második monociklusos vagy policiklusos, nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt formál, amelyhez az R^{15} csoport kötött;

(f) L^4 jelentése semmi vagy $-C(O)-$ képletű csoport;

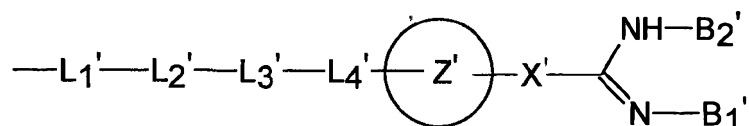
(g) P jelentése poli(alkilén-oxid) polimer, amelyet lineáris poli(alkilén-oxid), elágazó láncú poli(alkilén-oxid) és csillag poli(alkilén-oxid) által alkotott csoportból választunk ki;

(h) n értéke körülbelül 1-100 közötti egész szám;

(i) Q jelentése semmi vagy oxigénatom; és

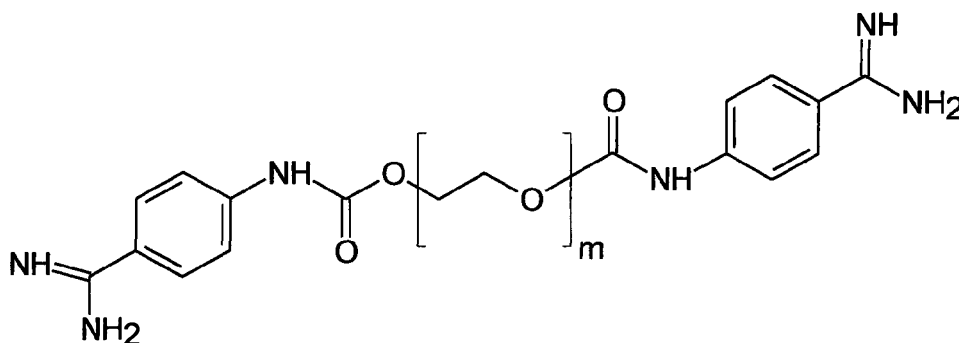
(j) A jelentése semmi, alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil-, aril-alkenil-, Z' csoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport,

Z' jelentése telített, telítetlen vagy aromás, monociklusos vagy policiklusos, széngyűrű vagy heterociklusos gyűrű, $-C(O)-Z'$ és



általános képletű csoport – amely képletben L_1' , L_2' , L_3' , B_1' és B_2' jelentése az L_1 -re, L_2 -re, L_3 -ra, B_1 -re, illetve B_2 -re definiált;

és a vegyület az



(I) általános képletű vegyülettől eltérő – amely képletben m értéke körülbelül 3-500 közötti egész szám. A találmány szerinti vegyületek az optikai izomereket, diasztereomereket, enantiomereket, tautomereket, elfogadható sókat és a biológiailag hidrolizálható amidokat, észtereket és imideket is magukba foglalják.

Ezek a vegyületek legalább egy enzim, még előnyösebben proteáz vagy lipáz gátlására képesek, és különösen azoknak a gátlására képesek, amelyek az olyan állapotok kialakulásáért felelősek, mint például a pelenkakiütés.

A találmány tárgyát olyan enzimek elleni gátló aktivitással rendelkező vegyületek képezik, amelyek érintettek bizonyos kedvezőtlen egészségügyi, bőr, haj és száj állapotok elősegítésében. Ilyen enzimek a szerin-proteázok, fémproteázok, cisztein-proteázok és aszparagin-proteázok, de nem korlátozódnak ezekre. Ezek az enzimek még pontosabban például a lipáz, karboxi-pep-



tidáz A, kimotripszin, elasztáz, tripszin és leucin-aminopeptidáz.

A találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk egyéb enzim inhibitorok előállításánál közbűlső termékeként is. Vagyis a készítményeket ismert kémiai alkalmazással tovább reagáltathatjuk egyéb aktív analógok nyeréséhez.

A későbbiekben definiáltak szerint és a leírás értelmében, magukat a szubsztituens csoportokat is szubsztituálhatjuk. Ilyen szubsztitúciót egy vagy több szubsztituenssel végezhetünk. Ilyen szubsztituensek a Hansch, C. és A. Leo, Substituens Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology-ban (1979) felsoroltak. Előnyös szubsztituensek például az alkil-, alkenil-, alkoxi-, hidroxil-, oxo-, nitro-, amino-, alkil-amino-, ciano-, halo-, karboxi-, alkoxi-acil- (például karbo-etoxi-, stb.), tiol-, aril-, cikloalkil-, heteroalkil-, heterocikloalkil- (például piperidil-, morfolinil-, pirrolidinil-, stb.), imino-, ti-oxo-, hidroxil-alkil-, aril-oxi-, aril-alkilcsoportok és ezek kombinációi.

A leírásban publikációkat és szabadalmi leírásokat közlünk. A leírásban idézett összes közlést hivatkozásul tekintjük.

A leírásban alkalmazott összes százalék, arány és részarány tömeg szerinti, hacsak másként nem írjuk elő.

A következőkben felsoroljuk a leírásban alkalmazott összes kifejezést:

A leírás szerinti értelemben az „elfogadható só” bármilyen savas (például karboxi) csoporttal formált kationos só vagy bármilyen lúgos (például amino) csoporttal formált anionos só. A



szakterületen sok ilyen só ismert, ahogyan az 1987. szeptember 11-én nyilvánosságra hozott 87/05297 számú világszabadalmi leírásban közlik. Előnyös kationos sók az alkálifémsók (mint például nátrium és kálium), alkáliföldfém-sók (mint például magnézium és kalcium) és a szerves sók. Előnyös anionos sók a halogenidek (mint például kloridsók). Az ilyen elfogadható sóknak természetesen megfelelőnek kell lenni emlősöknél való alkalmazásra.

A leírás szerinti értelemben az „alkenil” egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált, körülbelül 2-15 szénatomos, előnyösen körülbelül 2-10 szénatomos és még előnyösebben körülbelül 2-8 szénatomos szénhidrogén lánccsoport. Az alkenilek legalább egy olefines kettőskötéssel rendelkeznek. Az alkenilek nem korlátozó példái a vinil-, allil- és butenilcsoport.

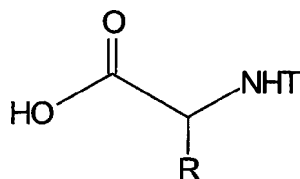
A leírás szerinti értelemben az „alkil” egy szubsztituálatlan vagy szubsztituált, körülbelül 1-15 szénatomos, előnyösen körülbelül 1-10 szénatomos, még előnyösebben körülbelül 1-6 szénatomos és legelőnyösebben 1-4 szénatomos telített szénhidrogén lánccsoport. Előnyös alkilcsoportok például a metil-, etil-, propil-, izopropil- és butilcsoport.

A leírás szerinti értelemben az „alkil-amino” egy (szekunder amin) vagy két (tercier amin) alkil szubsztituenssel rendelkező aminocsoport lehet. Ilyen típusú alkil-aminocsoportok nem korlátozó példái a metil-amino- ($-NHCH_3$), dimetil-amino- [$-N(CH_3)_2$], és metil-etil-aminocsoport [$-N(CH_3)CH_2CH_3$]. Egy alkil-aminocsoport amin funkcionalitással rendelkező alkilcsoport is lehet. Ilyen típusú alkil-aminocsoportok nem korlátozó példái a $CH_2CH_2CH_2NH_2$ vagy $CH_2CH_2NH_2$ képletű csoport. Az alkil-amino-

csoportok szubsztituáltak vagy szubsztituálatlanok lehetnek.

A leírás szerinti értelemben az „alkilén” olyan alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportnak felel meg, amely kétértékű, például a metiléncsoport $\text{-CH}_2\text{-}$ csoport.

A leírás szerinti értelemben az „aminosav oldallánc” egy természetes vagy nem természetes R csoport, amely a következő szerkezetű:



amely képletben T jelentése hidrogénatom vagy R csoporthoz kötött, egy gyűrűt formálva (mint például a prolin aminosavban). Az ilyen aminosav oldalláncok szubsztituáltak vagy szubsztituálatlanok, és D konfigurációban, L konfigurációban lehetnek vagy racémek.

A leírás szerinti értelemben az „aril” egy aromás, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűcsoport. Előnyös arilcsoportok például a fenil-, tolil-, xilil-, kumenil-, naftil-, bifenil-, tienil-, furil-, pirrolil-, piridil-, pirazinil-, tiazolil-, pirimidil-, kinolinil-, tetrazolikl-, benztiazolil-, benzofuril-, indolilcsoport és hasonlóak. Az ilyen arilcsoportok szubsztituáltak vagy szubsztituálatlanok lehetnek.

A leírás szerinti értelemben az „aril-alkenil” egy arilcsoporttal szubsztituált alkenilcsoport vagy egy alkenilcsoporttal szubsztituált arilcsoport. Az ilyen arilcsoportok szubsztituáltak vagy szubsztituálatlanok lehetnek.

A leírás szerinti értelemben az „aril-alkil” egy arilcso-

porttal szubsztituált alkilcsoport vagy egy alkilcsoporttal szubsztituált arilcsoport. Előnyös aril-alkilcsoportok a benzil-, fenil-etil- és fenil-propilcsoportok. Az aril-alkilcsoportok szubsztituáltak vagy szubsztituálatlanok lehetnek.

A leírás szerinti értelemben az „aril-alkil-amino” egy aril-alkilcsoporttal szubsztituált amincsoport lehet (például -NH-benzil).

Egy aril-alkil-aminocsoport egy amincsoporttal szubsztituált aril-alkilcsoport is lehet. Az ilyen aril-alkil-aminok szubsztituáltak vagy szubsztituálatlanok lehetnek.

A leírás szerinti értelemben az „aril-amino” egy arilcsoporttal szubsztituált amincsoport lehet (például -NH-aril). Az aril-aminocsoport egy amincsoporttal szubsztituált arilcsoport is lehet. Az ilyen aril-aminok szubsztituáltak vagy szubsztituálatlanok lehetnek (-aril-NH₂).

A leírás szerinti értelemben a „biológiailag hidrolizálható amidok” a találmány szerinti készítmények azon amidjai, amelyek nem zavarják a vegyület gátló aktivitását, vagy egy emlős alany által *in vivo* gyorsan konvertáltak, aktív inhibitort eredményezve.

A leírás szerinti értelemben a „biológiailag hidrolizálható észterek” a találmány szerinti készítmények azon észterei, amelyek nem zavarják a vegyület gátló aktivitását, vagy egy emlős alany által *in vivo* gyorsan konvertáltak, aktív inhibitort eredményezve.

A leírás szerinti értelemben a „biológiailag hidrolizálható imidek” a találmány szerinti készítmények azon imidjei, amelyek nem zavarják a vegyület gátló aktivitását, vagy egy emlős alany

által *in vivo* gyorsan konvertáltak, aktív inhibitort eredményezve.

A leírás szerinti értelemben a „karbociklusos gyűrű” egy szénhidrogén gyűrűcsoport. A monociklusos gyűrűk körülbelül 3-9 atomosak, előnyösen körülbelül 4-7 atomosak és legelőnyösebben 5 vagy 6 atomosak. A policiklusos gyűrűk körülbelül 7-17 atomosak, előnyösen körülbelül 7-14 atomosak és legelőnyösebben 9 vagy 10 atomosak.

A leírás szerinti értelemben egy „rövidebb” szénhidrogén-csoport (például „rövidebb” alkilcsoport) körülbelül 1-6 szénatomos, előnyösen körülbelül 1-4 szénatomos.

A leírás szerinti értelemben egy „védett alkil-aminocsoport” olyan alkil-aminocsoport, amelyben az amin funkciós-csoport egy védőcsoporttal szubsztituált, például a T. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*-ben, John Wiley & Sons, 1981, közöltekkel. Előnyös védőcsoportok az N-terc-butoxi-karbonil- (BOC) és N-benzil-oxi-karbonil- (CBZ) csoportok.

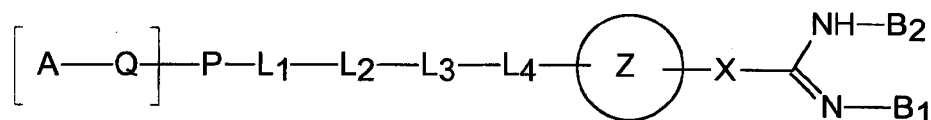
A leírás szerinti értelemben egy „védett aril-aminocsoport” olyan aril-aminocsoport, amelyben az amin funkciós-csoport egy védőcsoporttal szubsztituált, például a T. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*-ben, John Wiley & Sons, 1981, közöltekkel. Előnyös védőcsoportok az N-terc-butoxi-karbonil- (BOC) és N-benzil-oxi-karbonil- (CBZ) csoportok.

A leírás szerinti értelemben egy „védett aril-alkil-aminocsoport” olyan aril-alkil-aminocsoport, amelyben az amin funkciós-csoport egy védőcsoporttal szubsztituált, például a T. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*-ben, John Wiley & Sons, 1981, közöltekkel. Előnyös védőcsoportok az N-terc-butoxi-

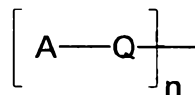
-karbonil- (BOC) és N-benzil-oxi-karbonil- (CBZ) csoportok.

A leírás szerinti értelemben „egy vegyület (vagy egyéb készítmény) biztonságos és hatékony mennyisége” olyan mennyiséget jelent, amely egy emlős alanyban az aktivitási hely(ek)en egy vagy több enzim gátlásában, túlzottan kedvezőtlen mellékhatások (például toxicitás, irritáció vagy allergiás reakció) nélkül hatékony, ésszerű előny/kockázat arányhoz képest, amikor a találmány szerinti módon alkalmazzuk.

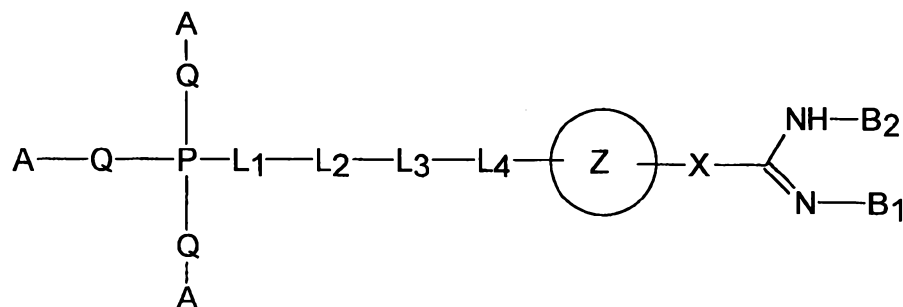
A leírás szerinti értelemben a vegyületeknek vagy a vegyületek részeinek bizonyos ábrázolásait szemléltetjük. A következő általános képletben:



és a hasonló képletekben az



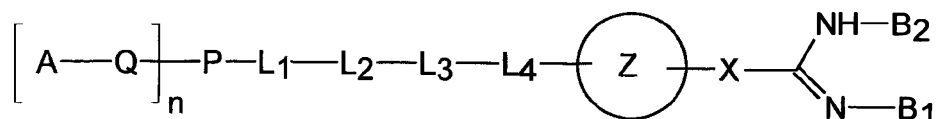
általános képletű csoport nem képvisel ismétlődő monomer egységet, mivel az „A-Q” csoport csak egy kötéssel csatlakozik hozzá. Ez a szerkezet inkább a polimer eltérő funkciós-csoportú pontjaiban a polimerhez csatlakozó „A-Q-” csoportok számát jelenti. Például amikor $n = 3$, az általános képlet a következő:



A találmány szerinti vegyületek például proteolitikus és

lipolitikus enzimek inhibitorai. Ilyen enzimek a lipázok, szerin-proteázok, fémproteázok, cisztein-proteázok és aszparagin-proteázok.

A találmány szerinti vegyületeket a találmány összefoglalásában közöljük. A találmány tárgyát különösen a következő szerkezetű vegyületek:



és azok tautomerjei, elfogadható sók és biológiailag hidrolizálható amidjaik, észterek és imidjeik képezik, amelyekben:

- (a) B^1 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propilcsoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport, egyetlen kötéssel keresztül a B^2 csoporthoz oly módon kapcsolt metilén-csoport, hogy B^1 és B^2 egy öttagú gyűrűt formál, és egyetlen kötéssel keresztül a B^2 csoporthoz oly módon kapcsolt másik metilén-csoport, hogy B^1 és B^2 egy hattagú gyűrűt formál; még előnyösebben B^1 jelentése hidrogénatom vagy egyetlen kötéssel keresztül a B^2 csoporthoz oly módon kapcsolt metilén-csoport, hogy B^1 és B^2 egy öttagú gyűrűt formál; B^1 jelentése legelőnyösebben hidrogénatom;
- (b) B^2 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propilcsoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport, egyetlen kötéssel keresztül a B^1 csoporthoz oly módon kapcsolt metilén-csoport, hogy B^1 és B^2 egy öttagú gyűrűt formál, és egyetlen kötéssel keresztül a B^1 csoporthoz oly módon kapcsolt másik metilén-csoport, hogy B^1 és B^2 egy hattagú gyűrűt formál; még előnyösebben B^2 jelentése hidrogénatom vagy egyetlen kötéssel

- keresztül a B^1 csoporthoz oly módon kapcsolt metilénecsoporthoz, hogy B^1 és B^2 egy öttagú gyűrűt formál; B^2 jelentése legelőnyösebben hidrogénatom;
- (c) X jelentése semmi, metilénecsoporthoz és imidcsoporthoz által alkotott csoportból kiválasztott csoport, még előnyösebben X jelentése semmi vagy imidcsoporthoz; legelőnyösebben X jelentése imidcsoporthoz;
- (d) Z jelentése aromás, szubsztituált vagy szubsztituálatlan, monociklusos vagy policiklusos, karbociklusos gyűrű vagy heterociklusos gyűrű; még előnyösebben Z jelentése aromás, monociklusos, karbociklusos gyűrű; még ennél is előnyösebben Z jelentése fenil- vagy naftalingyűrű; legelőnyösebben Z jelentése fenilgyűrű; Z-n az L^4 és X csoport előnyösen meta vagy para módon szubsztituált; legelőnyösebben Z-n az L^4 és X csoport para módon szubsztituált;
- (e) L^1 , L^2 és L^3 jelentése egyenként, egymástól függetlenül egymástól függetlenül semmi, imid-, oxigénecsoporthoz, $-S-$, $-C(O)-$, $-CF_2-$ képletű csoport, alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil-, aril-alkenilcsoport, $-C(O)NH-$, $-NH-SO_2-R^1-$, $-C(O)-R^2-$, $-C(O)-R^3-O-$, $-C(O)-R^4-S-$, $-C(O)-R^5-NH-$, $-NH-R^6-$, $-O-R^7-$, $-C(O)O-R^8-$, $-C(O)NH-R^9-$, $-NHC(O)-R^{10}$, $-OC(O)R^{11}$ és $-C(O)-CH(R^{12})-N(R^{13})-Y-$ általános képletű csoportok által alkotott csoportból kiválasztott csoport:
- amely képletekben
- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil-, aril-alkenil-, alkil-amino-, védett alkil-amino-, aril-amino-, védett aril-amino-, aril-al-

kil-amino-, védett aril-alkil-aminocsoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport:

R¹² jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil-, aril-alkenil, alkil-amino-, védett alkil-amino-, aril-amino-, védett aril-amino-, aril-alkil-amino-, védett aril-alkil-amino- és -AA csoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport, és

-AA jelentése aminosav oldallánc, és

R¹³ jelentése hidrogénatom, vagy R¹² és R¹³ csoport együtt egy monociklusos vagy policiklusos, nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt formál, amelyhez az R¹³ csoport kötött, és

Y jelentése semmi vagy -C(O)-CH(R¹⁴)-N(R¹⁵)- általános képletű csoport,

R¹⁴ jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil-, aril-alkenil, alkil-amino-, védett alkil-amino-, aril-amino-, védett aril-amino-, aril-alkil-amino-, védett aril-alkil-amino- és -AA csoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport, és -AA jelentése aminosav oldallánc, és

R¹⁵ jelentése hidrogénatom, vagy R¹⁴ és R¹⁵ csoport együtt egy második monociklusos vagy policiklusos, nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt formál, amelyhez az R¹⁵ csoport kötött; még előnyösebben

L¹, L² és L³ jelentése egymástól függetlenül imid-, oxigén-csoport, -S-, -C(O) képletű csoport, alkil-, arilcsoport (a legelőnyösebb arilcsoport a fenilcsoport), -C(O)NH-, -C(O)-R²-, -C(O)-R³-O-, -C(O)-R⁴-S-,

$-C(O)-R^5-NH-$, $-NH-R^6-$, $-O-R^7-$, $-C(O)O-R^8-$, $-C(O)NH-R^9-$,
 $-NHC(O)-R^{10}$, $-OC(O)R^{11}$ és $-C(O)-CH(R^{10})-N(R^{11})-Y-$ által alkotott csoportból kiválasztott csoport:

– amely képletekben

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül még előnyösebben alkil- és arilcsoportok által alkotott csoportból kiválasztott csoport, és

R^{12} jelentése még előnyösebben hidrogénatom, alkil-, aril-, aril-alkil-, alkil-amino-, védett alkil-amino-, aril-amino-, védett aril-amino-, aril-alkil-amino-, védett aril-alkil-amino- és -AA csoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport, és

-AA jelentése aminosav oldallánc, és

R^{13} jelentése hidrogénatom, vagy R^{12} és R^{13} csoport együtt egy monociklusos vagy policiklusos, nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt formál, amelyhez az R^{13} csoport kötött; és

Y jelentése még előnyösebben semmi;

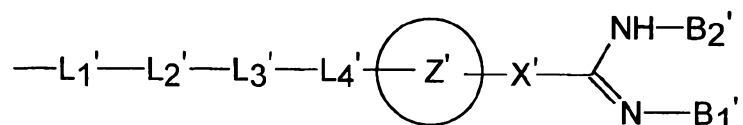
R^{12} jelentése legelőnyösebben hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil- és -AA csoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport, és

-AA jelentése legelőnyösebben hidrogénatom;

(f) L^4 jelentése semmi vagy $-C(O)-$ képletű csoport; legelőnyösebben L^4 jelentése $-C(O)-$ képletű csoport;

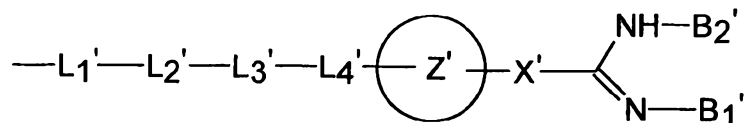
(g) P jelentése poli(alkilén-oxid) polimer, amelyet lineáris poli(alkilén-oxid), elágazó láncú poli(alkilén-oxid) és csillog poli(alkilén-oxid) által alkotott csoportból választunk

- ki; még előnyösebben P jelentése lineáris poli(alkilén-oxid) [amelyben a lineáris poli(alkilén-oxid) még előnyösebben egy poli(propilén-oxid) homopolimer vagy kopolimer vagy egy poli(etilén-oxid) homopolimer vagy kopolimer]; legelőnyösebben P jelentése lineáris poli(alkilén-oxid) [amelyben a lineáris poli(alkilén-oxid) még előnyösebben egy poli(propilén-oxid) homopolimer vagy egy poli(etilén-oxid) homopolimer és legelőnyösebben egy poli(etilén-oxid) homopolimer];
- (h) n értéke körülbelül 1-100 közötti egész szám; amikor P jelentése lineáris poli(alkilén-oxid), akkor n értéke még előnyösebben körülbelül 2-30 közötti, még ennél is előnyösebben körülbelül 2-20 közötti és legelőnyösebben körülbelül 2-10 közötti; amikor P jelentése csillag poli(alkilén-oxid), akkor n értéke még előnyösebben körülbelül 4-100 közötti;
- (i) Q jelentése semmi vagy oxigénatom; legelőnyösebben Q jelentése oxigénatom; és
- (j) A jelentése semmi, alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil-, aril-alkenil-, Z' csoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport,
- Z' jelentése telített, telítetlen vagy aromás, monociklusos vagy policiklusos, karbociklusos gyűrű vagy heterociklusos gyűrű, -C(O)-Z' és -C(O)-R¹⁵-CF₃ általános képletű csoport - amely képletben R¹⁵ jelentése semmi vagy alkilcsoport; és

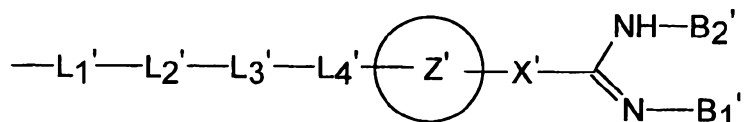


általános képletű csoport - amely képletben L^{1'}, L^{2'}, L^{3'}, B^{1'} és B^{2'} jelentése az L¹-re, L²-re, L³-ra, B¹-re, illetve B²-re definiáltak szerinti;

A jelentése alkilcsoport (amikor A jelentése alkilcsoport, akkor a legelőnyösebben metilcsoport) vagy



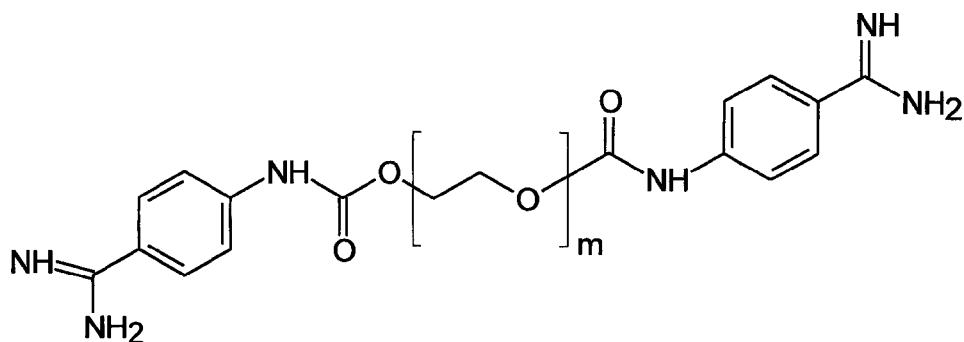
általános képletű csoport (amikor A jelentése



általános képletű csoport, akkor a legelőnyösebben $L_1'=L^1$,

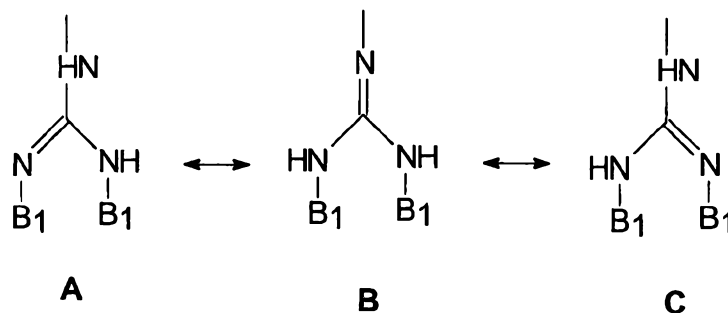
$L_2'=L^2$, $L_3'=L^3$, $Z'=Z$, $X'=X$, $B_1'=B^1$ és $B_2'=B^2$; és

a vegyület eltérő az



(I) általános képletű vegyülettől – amely képletben m értéke körülbelül 3–500 közötti egész szám.

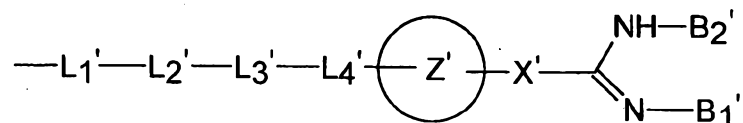
A tapasztalt szakember tisztán látja, hogy bizonyos találmány szerinti készítményekben léteznek tautomer formák. Amikor a készítmény A tautomer formája látható, akkor tudomásul kell venni, hogy a készítmény B és C tautomer formáját is tartalmazza, bár azt speciálisan nem ábrázoljuk. Szemléltetésül:



Poli(alkilén-oxidok)

A leírás szerinti értelemben lineáris poli(alkilén-oxid) lehet alkilén-oxid monomer egységek homopolimerje vagy egyedül vagy egy több egyéb monomer egységgel kopolimerizálva az alkilén-oxid monomer egységek kopolimerje, ahol az egyéb monomer egységek az alkilén-oxid monomer egységtől eltérő szerkezetűek. Amennyiben a lineáris poli(alkilén-oxid) egy kopolimer, akkor a kopolimer monomer egységek bármilyen rendszerét tartalmazhatja. A kopolimer például szabályos ismétlődéseket (például A-B-A-B-A-B), szabálytalan ismétlődéseket (például A-A-B-A-B-A) tartalmazhat vagy tömb kopolimer lehet (például A-A-A-B-B-B).

Amennyiben P a találmány szerinti lineáris poli(alkilén-oxid) vegyület, előnyösen körülbelül 350-20000 D közötti átlagos molekulatömegű, még előnyösebben körülbelül 2000-15000 D közötti átlagos molekulatömegű, még ennél is előnyösebben körülbelül 3000-10000 D közötti átlagos molekulatömegű és legelőnyösebben körülbelül 3000-5000 D közötti átlagos molekulatömegű. Kivétel, amikor A jelentése:

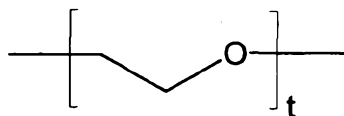


általános képletű csoport. Ennél a kivételnél, amennyiben P jelentése egy lineáris poli(alkilén-oxid), akkor a vegyület előnyösen körülbelül 400-35000 D közötti átlagos molekulatömegű, még előnyösebben körülbelül 1500-20000 D közötti átlagos molekulatömegű, még ennél is előnyösebben körülbelül 3400-10000 D közötti átlagos molekulatömegű és legelőnyösebben körülbelül

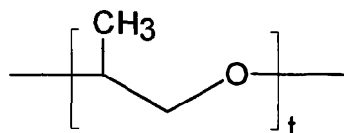
3400-8000 D közötti átlagos molekulatömegű.

Hasonlóan, a lineáris poli(alkilén-oxid)-ok előnyösen körülbelül 5-1000 monomer egységből, még előnyösebben körülbelül 20-500 monomer egységből, még ennél is előnyösebben körülbelül 60-250 monomer egységből és legelőnyösebben körülbelül 60-200 monomer egységből állnak.

A poli(alkilén-oxid) előnyösen etilén-oxid és/vagy propilén-oxid monomer egységekből áll. A találmány egyik előnyös megvalósításában a lineáris poli(alkilén-oxid) egy etilén-oxid monomer egységekből vagy propilén-oxid monomer egységekből álló homopolimer. Egy lineáris poli(etilén-oxid) homopolimert a következőképpen szemléltethetünk:



- amely képletben t értéke az ismétlődő etilén-oxid monomer egységek száma. Poli(propilén-oxid) egy lineáris homopolimerjét a következőképpen szemléltethetünk:



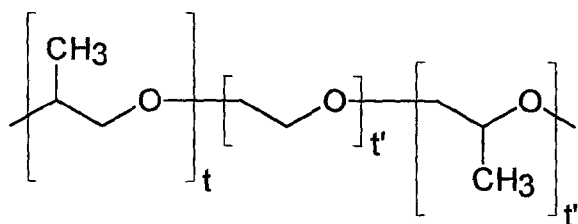
- amely képletben t értéke az ismétlődő propilén-oxid monomer egységek száma.

A leírás szerinti értelemben a lineáris poli(alkilén-oxid)-ok kopolimerjei csak alkilén-oxids monomer egységek kopolimerjei vagy egy vagy több egyéb monomer egységgel kopolimerizált alkilén-oxid monomer egységek kopolimerjei lehetnek, amelyekben az egyéb monomer egységek az alkilén-oxid monomer egységtől eltérő szerkezetűek. Amennyiben a lineáris poli(alkilén-oxid) csak

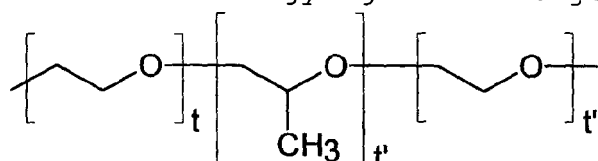
alkilén-oxid monomer egységekből áll, akkor előnyösen a monomer egységek összes számának körülbelül 20-99%-a etilén-oxid monomer egység, és előnyösen a monomer egységek összes számának körülbelül 1-80%-a propilén-oxid monomer egység.

Amennyiben a lineáris poli(alkilén-oxid) alkilén-oxid monomer egységek és az alkilén-oxid monomer egységtől eltérő szerkezetű egy vagy több egyéb monomer egység kopolimerje, akkor előnyösen a monomer egységek összes számának körülbelül 50-99%-a alkilén-oxid monomer egység, még előnyösebben a monomer egységek összes számának körülbelül 70-99%-a alkilén-oxid monomer egység és legelőnyösebben a monomer egységek összes számának körülbelül 80-99%-a alkilén-oxid monomer egység.

Megfelelő lineáris poli(alkilén-oxid) polimer például egy kétértékű, 2000 molekulatömegű, propil-amin-csoportos végzárású polietilén-glikol, amelyet Jeffamine® ED 2003 márkaneven a Huntsman Chemical Corp.-től, Houston, Texas, kaphatunk. A következő, nem korlátozó példák a lineáris poli(alkilén-oxid) kopolimereket tovább szemléltetik:



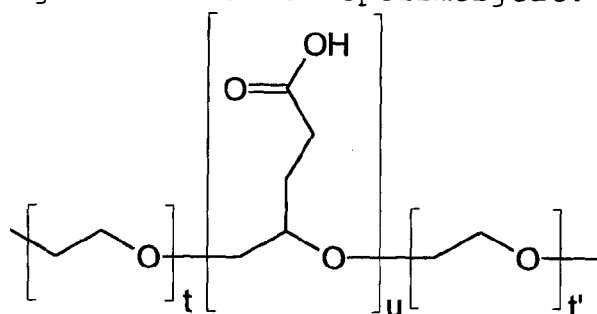
- amely képletben t , t' és t'' értéke egyenként, egymástól függetlenül az ismétlődő monomer egységek számát jelenti;



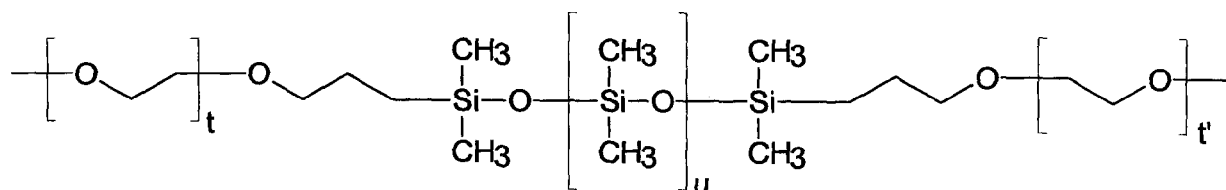
- amely képletben t , t' és t'' értéke egyenként, egymástól füg-

getlenül az ismétlődő monomer egységek számát jelenti.

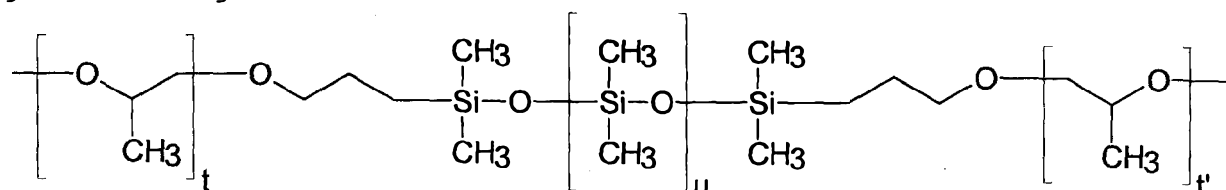
A következő, nem korlátozó példák tovább szemléltetik az egy vagy több egyéb monomer egységgel – amelyek az alkilén-oxid monomer egységtől eltérő szerkezetűek – kopolimerizált alkilén-oxid monomer egységek a lineáris kopolimerjeit:



(kapható a Shearwater Polymers, Inc.-től), – amely képletben t , u és t' értéke egyenként, egymástól függetlenül az ismétlődő monomer egységek számát jelenti;



(kapható a Gelest, Inc.-től), – amely képletben t , u és t' értéke egyenként, egymástól függetlenül az ismétlődő monomer egységek számát jelenti; és



(kapható a Gelest, Inc.-től) – amely képletben t , u és t' értéke egyenként, egymástól függetlenül az ismétlődő monomer egységek számát jelenti.

Elágazó láncú poli(alkilén-oxidok)

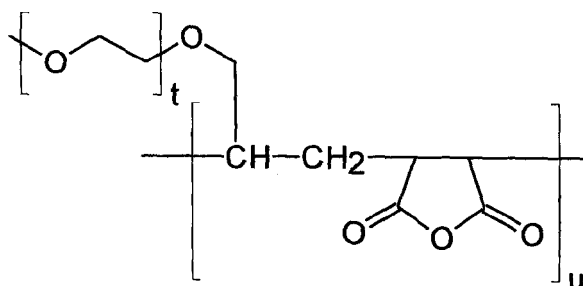
P funkcionálisának növelése céljából több „karú” polimereket, például elágazó poli(alkilén-oxid)-okat alkalmazunk. Egy

elágazó láncú poli(alkilén-oxid) egy vagy több funkciós monomerhez kapcsolt egy vagy több lineáris poli(alkilén-oxid)-ból áll. A funkciós monomereket olyan monomerekként definiáljuk, amelyek reakcióképes funkciós-csoportokkal bírnak. Ezeket a reakcióképes funkciós-csoportokat más funkciós-csoportokkal, például egy lineáris poli(alkilén-oxid) polimer hidroxicsoportjával való kapcsolódásra alkalmazhatjuk. Ilyen funkciós-csoportok például a karbonsavak, alkoholok és aminok, de nem korlátozódnak ezekre.

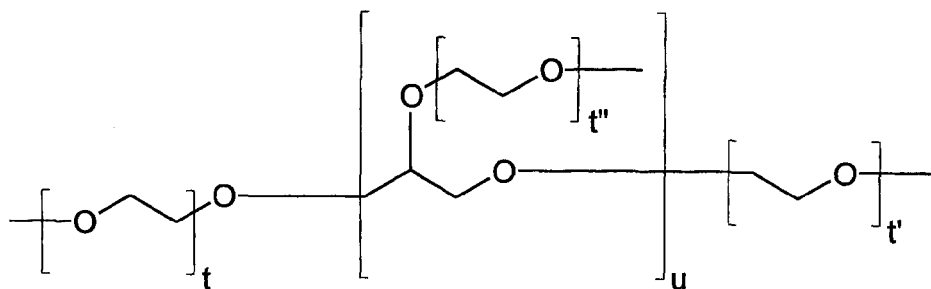
Amennyiben P jelentése elágazó láncú poli(alkilén-oxid), akkor a monomer egységek összes számának körülbelül 50-99%-a alkilén-oxid monomer egység, még előnyösebben a monomer egységek összes számának körülbelül 70-99%-a alkilén-oxid monomer egység és legelőnyösebben a monomer egységek összes számának körülbelül 80-99%-a alkilén-oxid monomer egység.

Amennyiben P jelentése a találmány szerinti elágazó láncú poli(alkilén-oxid) vegyület, akkor előnyösen körülbelül 5000-100000 D, még előnyösebben körülbelül 7000-50000 D és legelőnyösebben körülbelül 10000-50000 D átlagos molekulatömegű.

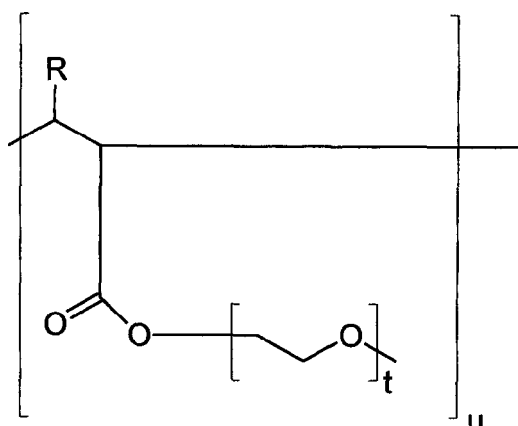
A következő nem korlátozó példák tovább szemléltetik az elágazó láncú poli(alkilén-oxid)-okat:



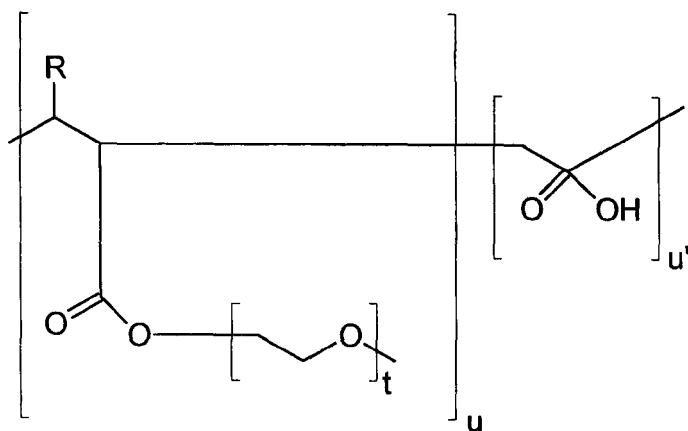
általános képletű csoport és származékai, mint például hidrolízis termékei, - amely képletben t és u értéke egyenként, egymástól függetlenül az ismétlődő monomer egységek száma;



általános képletű csoport – amely képletben t , t' , t'' és u értéke egyenként, egymástól függetlenül az ismétlődő monomer egységek száma;

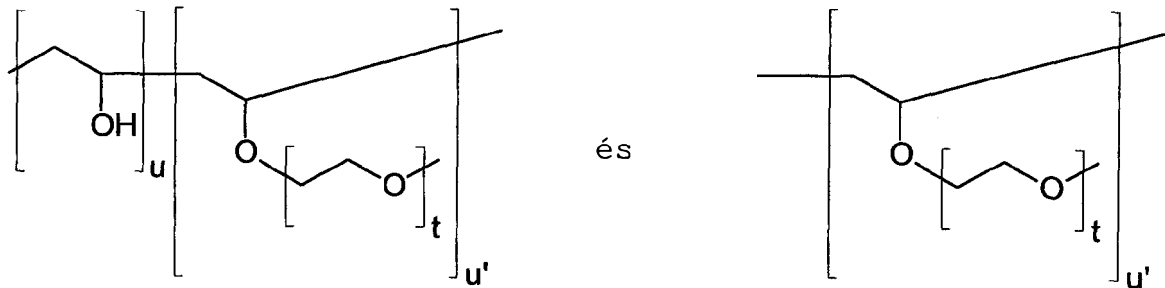


általános képletű csoport – amely képletben t és u értéke egyenként, egymástól függetlenül az ismétlődő monomer egységek száma, és R jelentése például hidrogénatom és alkilcsoport közül kiválasztott csoport. Ilyen polimerek ezek analógjai is, mint például azok, amelyekben az alkoxilezés (például etoxilezés) szelektált vagy korlátozott, például az:

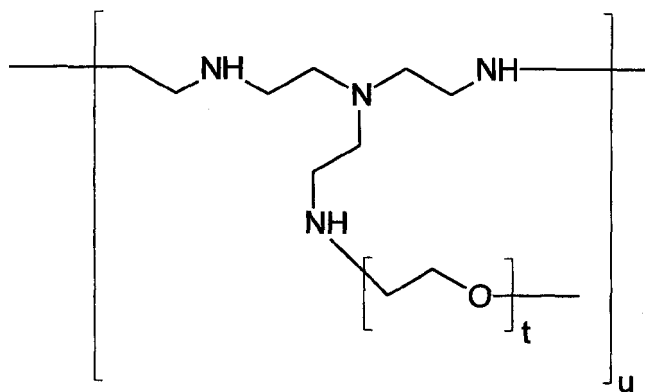


általános képletű csoport – amely képletben t , u és u' értéke

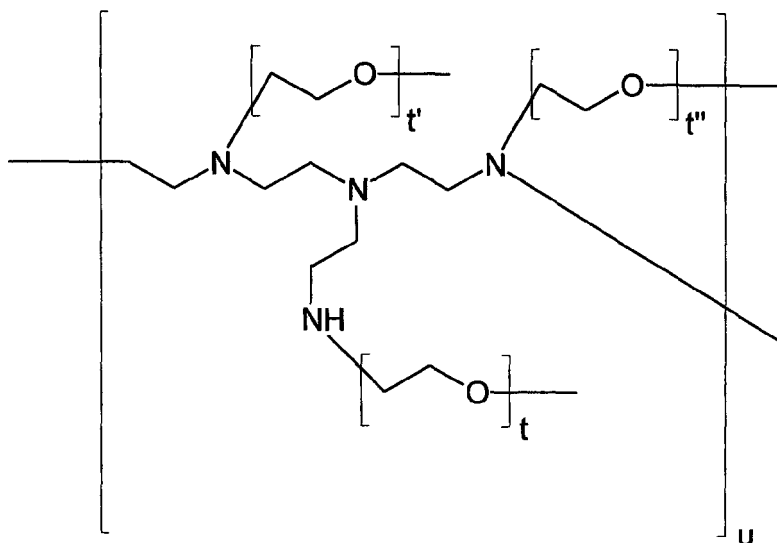
egyenként, egymástól függetlenül az ismétlődő monomer egységek száma, és R jelentése például hidrogénatom és alkilcsoport közül kiválasztott csoport; hasonlóan



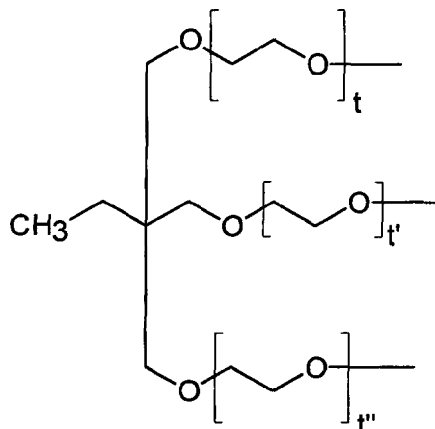
általános képletű csoport – amely képletben t, u és u' értéke egyenként, egymástól függetlenül az ismétlődő monomer egységek száma;



általános képletű csoport – amely képletben t és u értéke egyenként, egymástól függetlenül az ismétlődő monomer egységek száma;



általános képletű csoport – amely képletben t , t' , t'' és u értéke egyenként, egymástól függetlenül az ismétlődő monomer egységek száma; és



általános képletű csoport (etoxilezett trimetil-propán) – amely képletben t , t' , t'' és u értéke egyenként, egymástól függetlenül az ismétlődő monomer egységek száma.

„Csillag” poli(alkilén-oxid)-ok

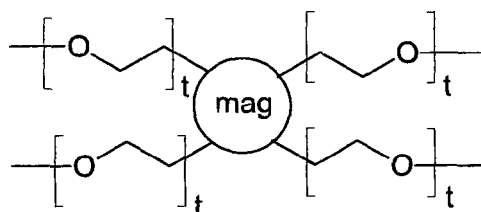
„Csillag” poli(alkilén-oxid)-okat szintén alkalmazhatunk P funkcionalitásának növelésére. Csillag poli(alkilén-oxid)-ok előállításának ismertetését megkaphatjuk Gnanou, Y., P. Lutz és P. Rempp, „Synthesis of Star-Shaped Poly(ethylene oxide”ból, Makromolecular Chemistry, Vol. 189 2885-2892 (1988). Sok csillag poli(alkilén-oxid) kapható továbbá a kereskedelemben. Az ilyen csillag poli(alkilén-oxid)-ok egy központi maggal rendelkeznek, amely egy polimag formálásához polimerizált lehet, de nem szükségszerűen az. Az ilyen magok előre meghatározott számú aktív helyet tartalmaznak, amelyekhez lineáris vagy elágazó láncú poli(alkilén-oxid) kapcsolódik, ismert számú kar létrehozásához. Lásd szintén az U.S.P. 5,648,506 számú szabadalmi leírást. Azok a magok, amelyek csillag poli(alkilén-oxid)-okat hasznosíthatnak, például a divinil-benzol, polimerizált divinil-benzol, cukrok, beleértve például a ciklodextrineket, és az etilén-diamin,

de nem korlátozódnak ezekre. A „karok” száma változhat, de előnyösen körülbelül 4-100 közötti.

Amennyiben P jelentése egy csillag poli(alkilén-oxid), a monomer egységek összes számának körülbelül 80-99%-a alkilén-oxid monomer egység, még előnyösebben a monomer egységek összes számának körülbelül 90-99%-a alkilén-oxid monomer egység és legelőnyösebben a monomer egységek összes számának körülbelül 95-99%-a alkilén-oxid monomer egység.

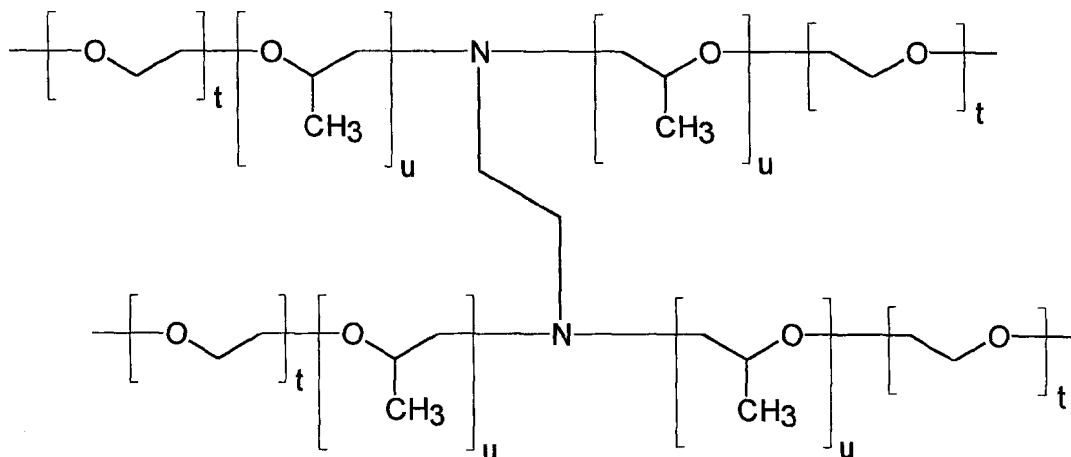
Amennyiben P jelentése egy találmány szerinti csillag poli(alkilén-oxid), a vegyületek átlagos molekulatömege előnyösen körülbelül 10000-500000 D közötti, még előnyösebben az átlagos molekulatömeg körülbelül 10000-100000 D közötti és legelőnyösebben körülbelül 10000-50000 D közötti.

Egy négykarú csillag poli(alkilén-oxid)-ot például a következő módon szemléltethetünk:



– amely képletben t értéke az ismétlődő monomer egységek száma.

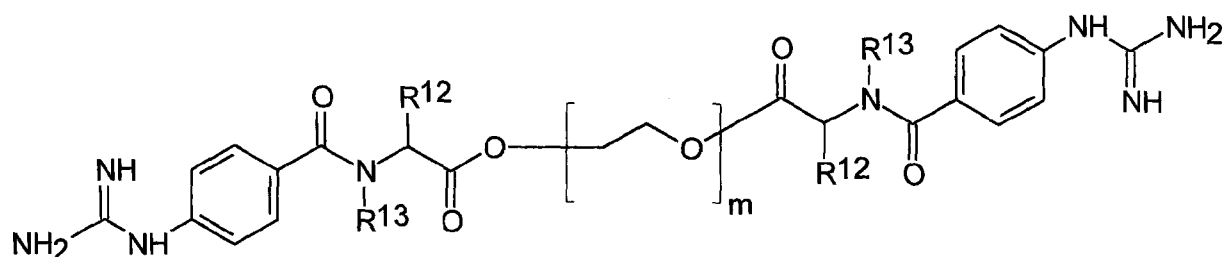
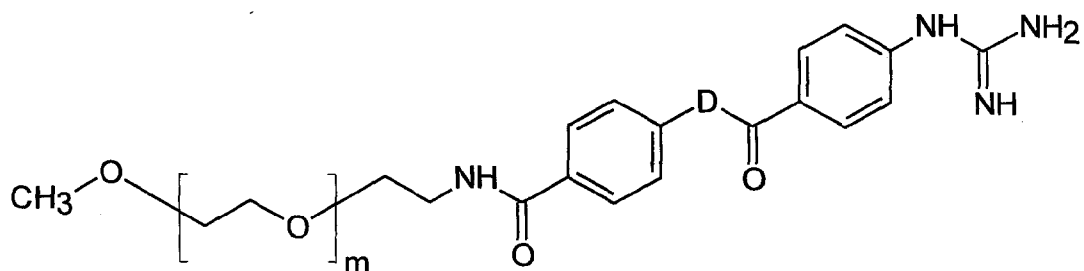
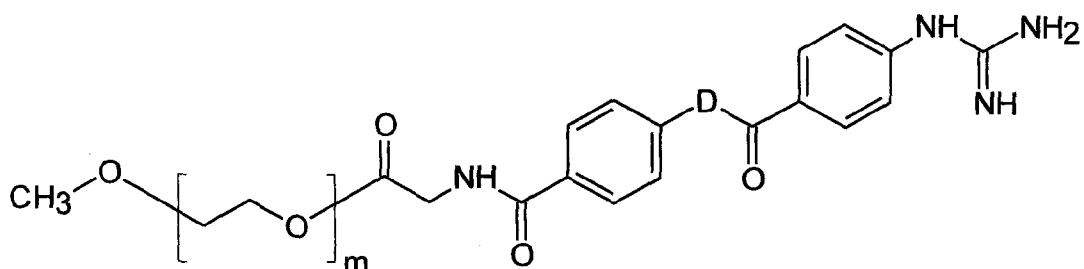
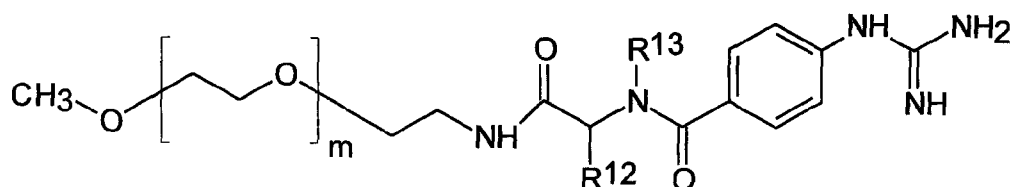
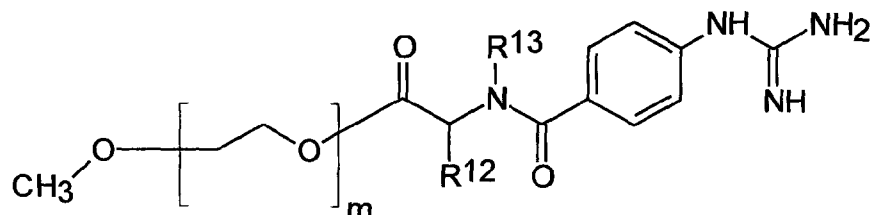
Még speciálisabban, a következő egy etilén-diamin maggal rendelkező csillag poli(alkilén-oxid) nem korlátozó példája:

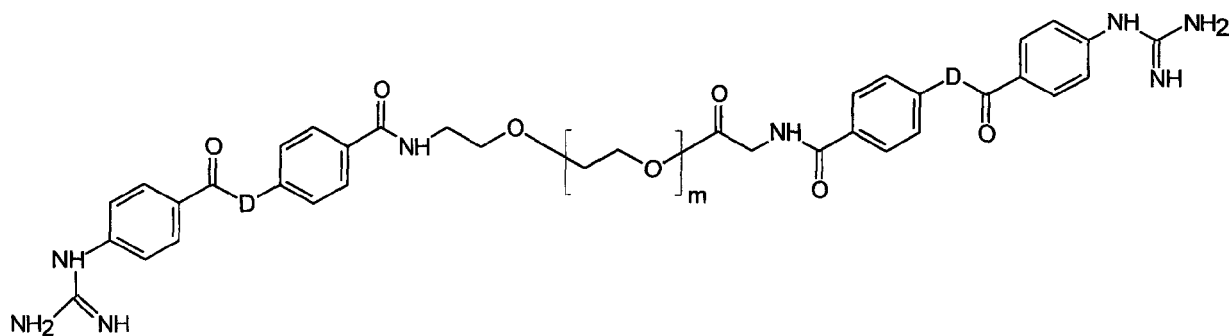
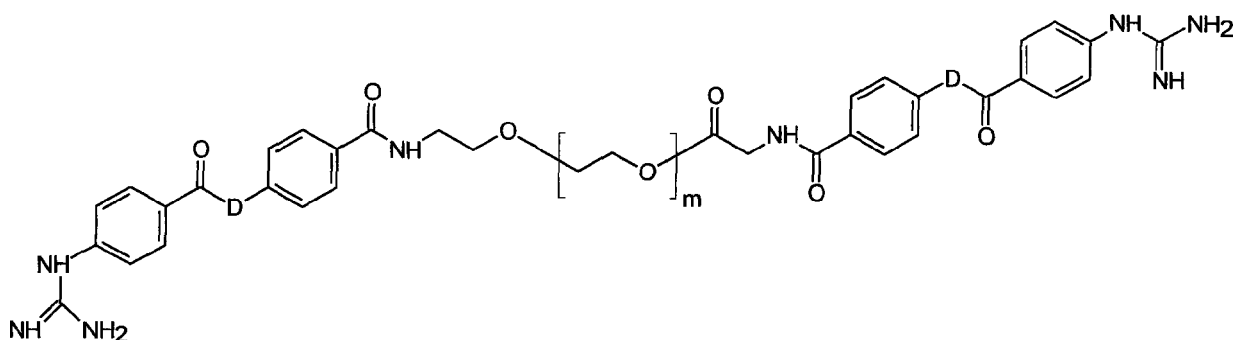
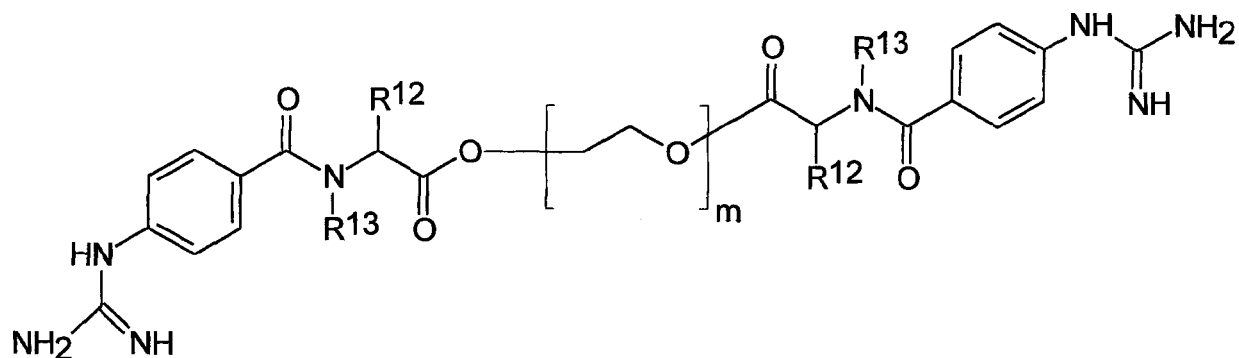


– amely képletben t és u értéke egyenként, egymástól függetlenül az ismétlődő monomer egységek száma

A találmány szerinti vegyületek további példái

A következő nem korlátozó példák a találmány szerinti különböző vegyületek további szemléltetését szolgálják:





– amely képletekben

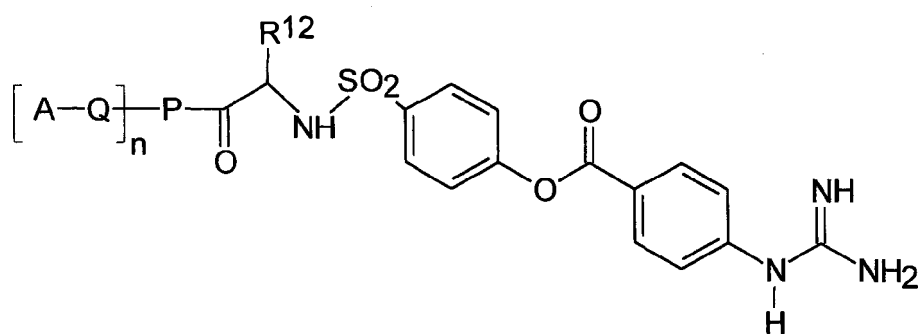
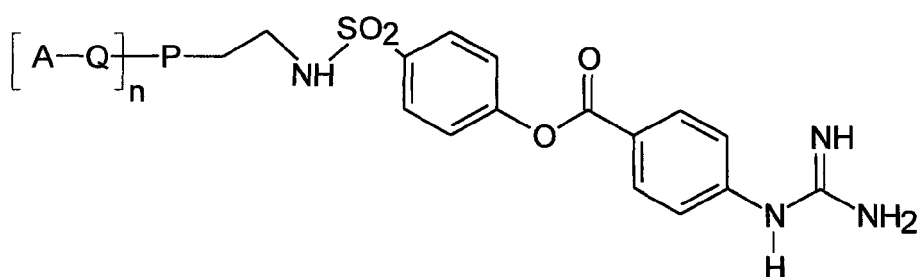
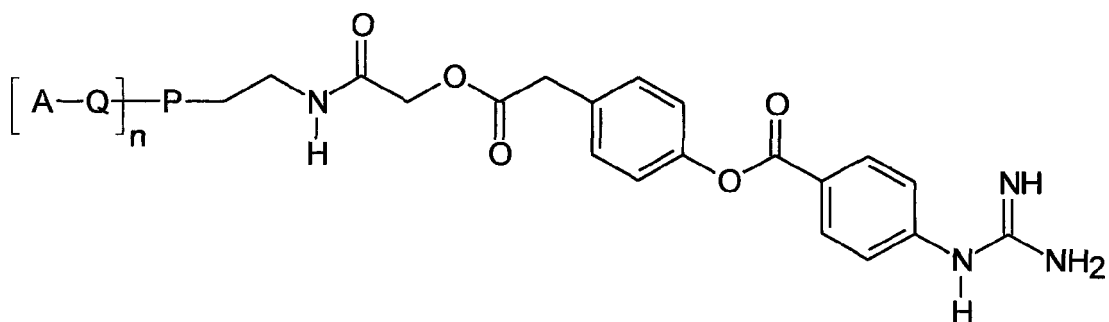
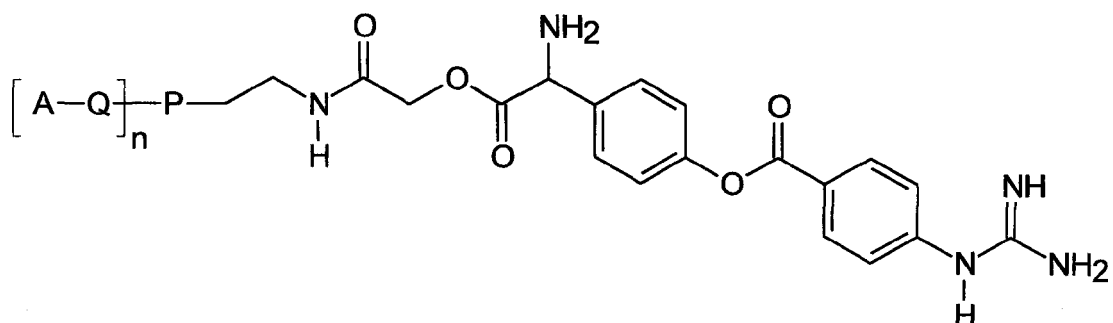
R^{12} jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil- és -AA csoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport; és

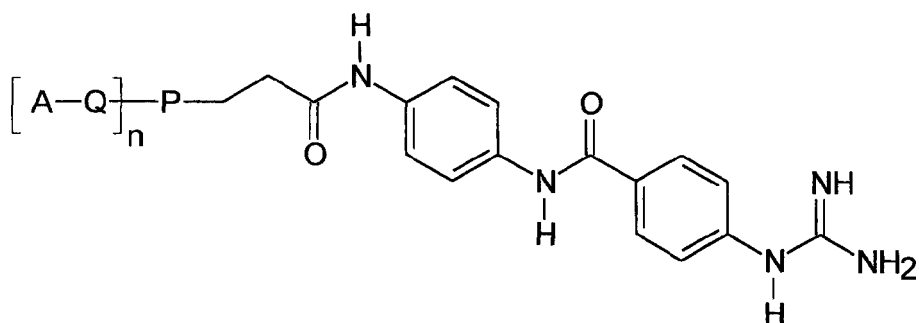
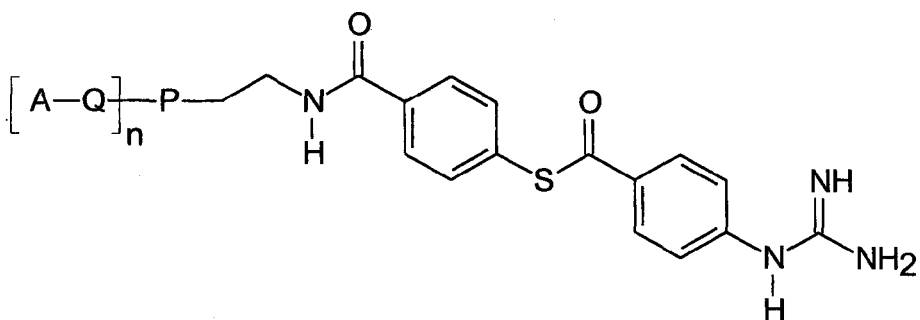
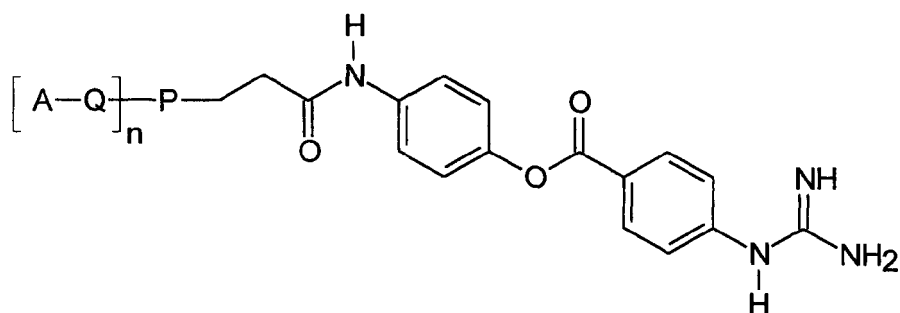
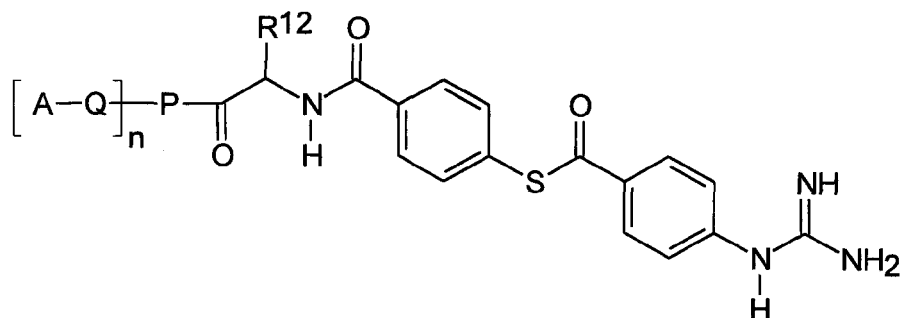
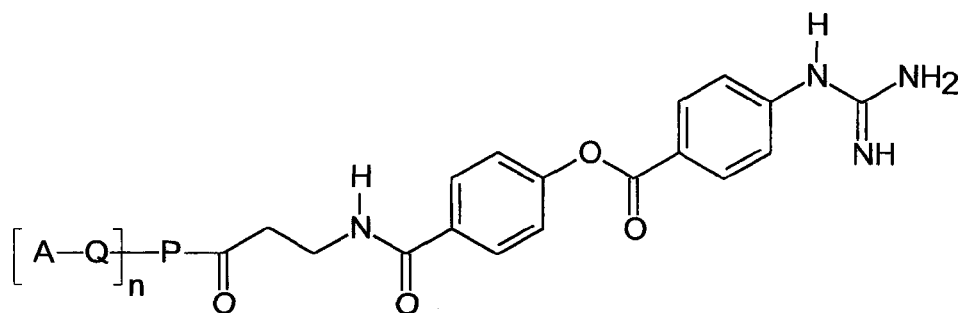
R^{13} jelentése hidrogénatom;

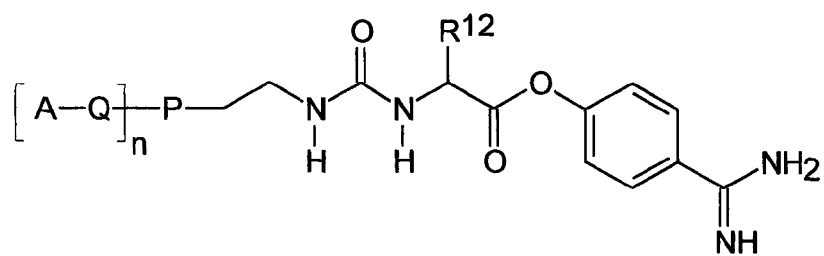
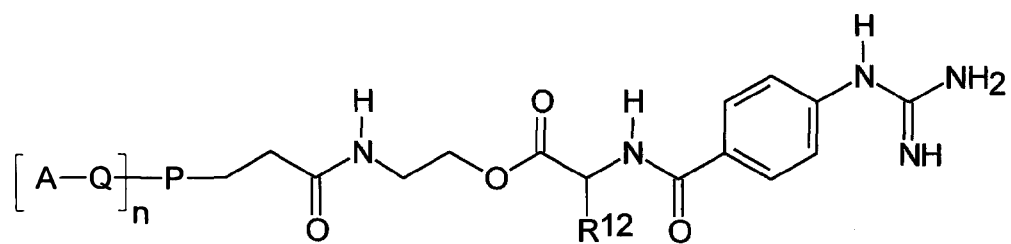
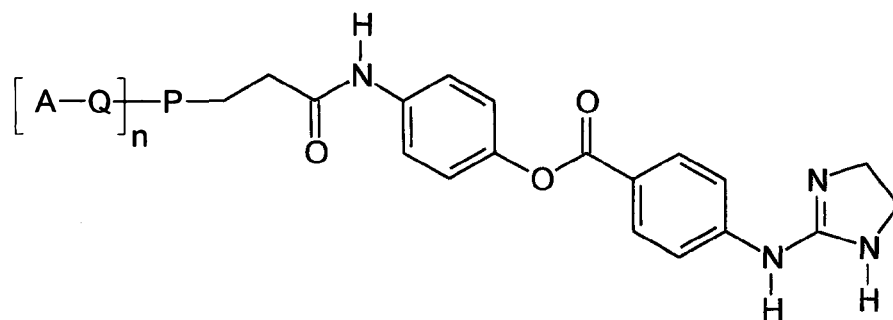
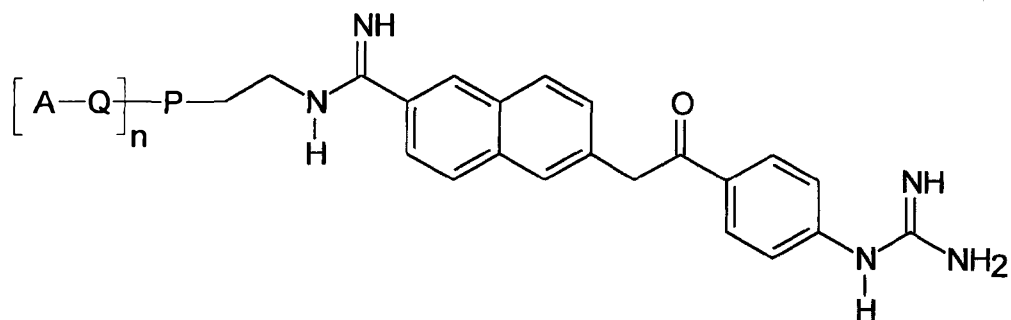
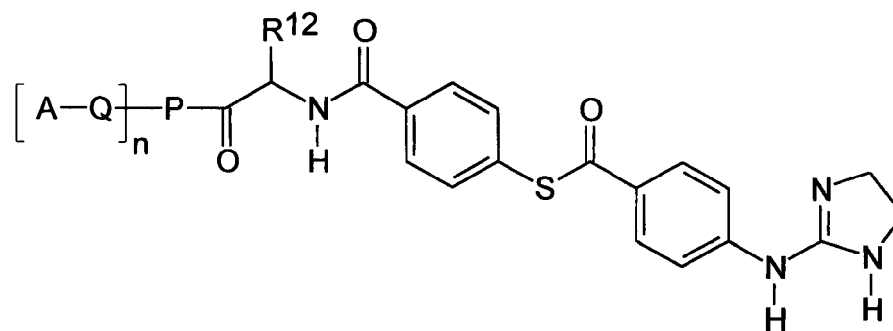
D jelentése oxigénatom, kéntatom és imidcsoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport; és

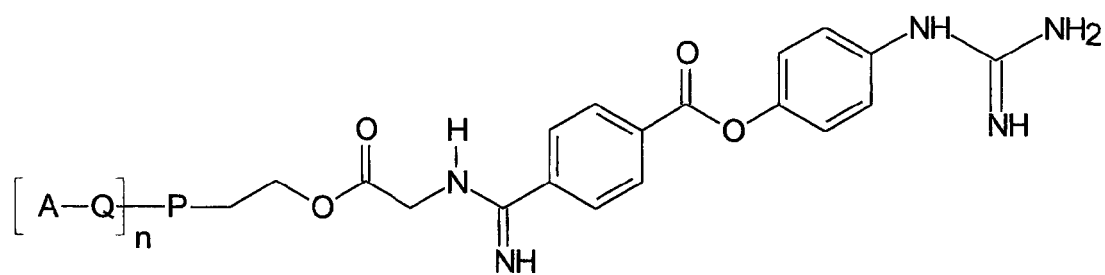
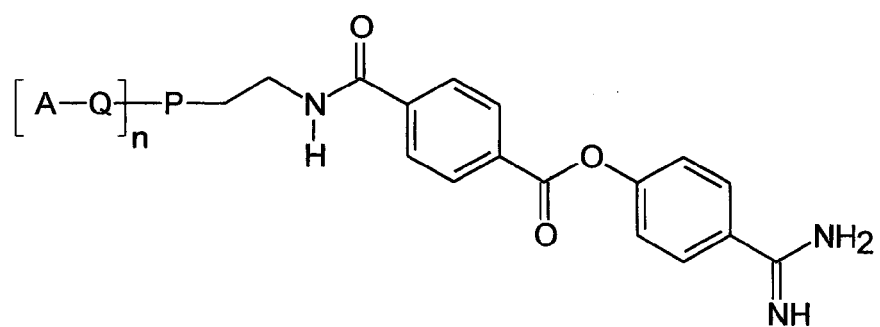
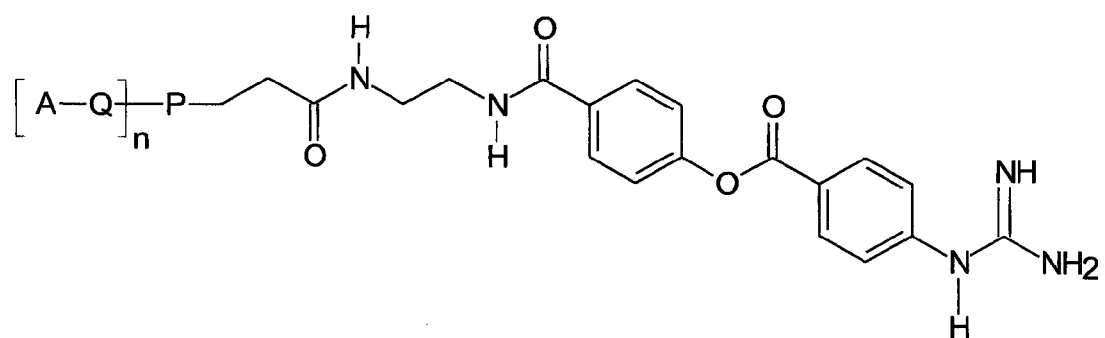
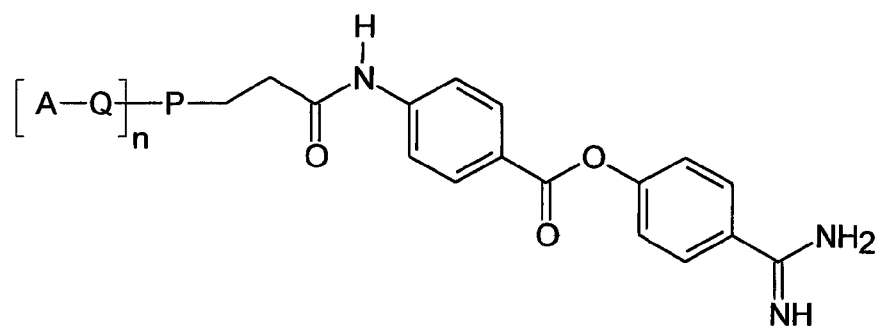
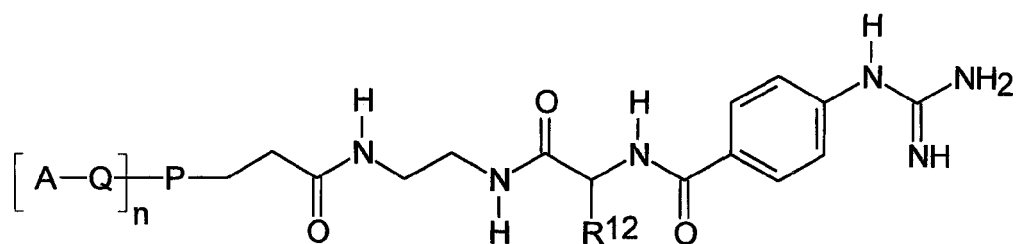
m értéke körülbelül 5-1000 közötti monomer egység, még előnyösebben körülbelül 20-500 közötti monomer egység, még ennél

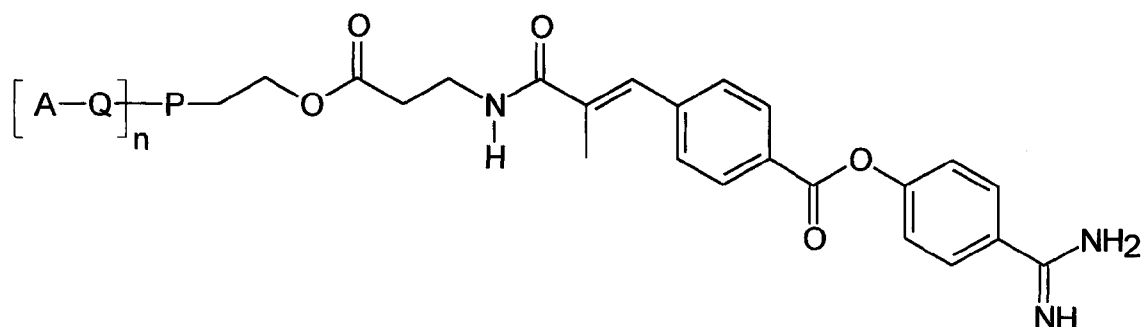
is előnyösebben körülbelül 60-250 közötti monomer egység és legelőnyösebben körülbelül 60-200 közötti monomer egység; és











A találmány szerinti vegyületek előállítási eljárásai

A találmány szerinti vegyületeket a szakemberek által jól ismert eljárásokkal előállíthatjuk. A találmány szerinti vegyületek előállításánál alkalmazott kiindulási anyagok ismertek, ismert eljárásokkal előállítottak vagy a kereskedelemben kiindulási anyagként kaphatók.

Elismerjük, hogy a szerves kémiában jártas szakember további utasítás nélkül könnyen kivitelezheti szerves vegyületek standard manipulációit. Ilyen manipulációk példáit standard szövegekben tárgyalják, például J. March, *Advanced Organic Chemistry*-ben, John Wiley & Sons (1992).

A szakember könnyen átlátja, hogy bizonyos reakciókat akkor a legjobb kivitelezni, amikor a vegyületben levő többi funkcióscsoportot fedjük vagy védjük, így növeljük a reakció kitermelését és/vagy elkerüljük a nemkívánatos mellékreakciókat. A szakember gyakran használ védőcsoportokat az ilyen megnövelt kitermelésekhez vagy a nemkívánatos reakciók elkerüléséhez. Ezek a reakciók a szakirodalomban megtalálhatók, és szintén jól a szakember látókörén belül vannak. Sok ilyen manipuláció példáját megtalálhatjuk például T. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1981).

A találmány szerinti vegyületek egy vagy több királis központtal rendelkezhetnek. Ennek eredményeként szelektíven előállíthatunk egy optikai izomert – beleértve a diasztereomereket és enantiomereket – külön, például királis kiindulási anyagokkal, katalizátorokkal vagy oldószerekkel, vagy mindkét sztereoizomert vagy mindkét optikai izomert – beleértve a diasztereomereket és enantiomereket – egyszerre (racém keverék). Mivel a találmány szerinti vegyületek létezhetnek racém keverékeként, az optikai izomerek keverékeit – beleértve a diasztereomereket és enantiomereket – vagy sztereoizomereket ismert eljárások alkalmazásával szétválaszthatjuk, például királis sók és királis kromatográfia alkalmazásán keresztül.

Ezenkívül ismert, hogy egy optikai izomer – beleértve a diasztereomereket és enantiomereket – vagy sztereoizomer a másikhoz képest kedvező tulajdonságokkal rendelkezhet. Így amikor a találmányt és a szabadalmi igénypontokat közöljük, amikor egy racém keveréket közlünk, világosan számításba vesszük, hogy mind az optikai izomereket, – beleértve a diasztereomereket és enantiomereket – mind a sztereoizomereket lényegében a másiktól mentesen közöljük, valamint foglaljuk a szabadalmi igénypontokba.

A következő a poli(alkilén-oxid) polimerek észtereinek és amidjainak általános szintetikus előállítási eljárásait adja. A nem korlátozó példák továbbá speciálisabban szemléltetik a találmány szerinti különböző vegyületek előállítási eljárásait.

A leírásban alkalmazott rövidítések értelmezése a következő:

Reagens	Rövidítés
N,N-dimetil-formamid	DMF



N,N-dimetil-acetamid	DMA
1-metil-2-pirrolidinon	NMP
1,3-diciklohexil-karbodiimid	DCC
1,3-diizopropil-karbodiimid	DIC
1-[3-(dimetil-amino)-propil] -3- -karbodiimid-hidroklorid	EDCI
4-(dimetil-amino)-piridin	DMAP
1-hidroxi-benztriazol-hidrát	HOBT

Poli(alkilén-oxid)-ok észterezése

Egy adott esetben a polimer egyik végén például egy metil-éter végződéssel rendelkező, és legalább egy szabad hidroxicsoporthoz tartalmazó poli(alkilén-oxid) polimert észterezéshez megfelelő oldószer(ek)ben oldunk. Az észterezéshez előnyös oldószerek az acetonitril, DMF, DMA, p-dioxán, NMP, metilén-diklorid és kloroform, de nem korlátozódnak ezekre. Még előnyösebb oldószerek az acetonitril, DMF, p-dioxán, NMP és metilén-diklorid. Legelőnyösebb oldószerek a metilén-diklorid, DMF és NMP.

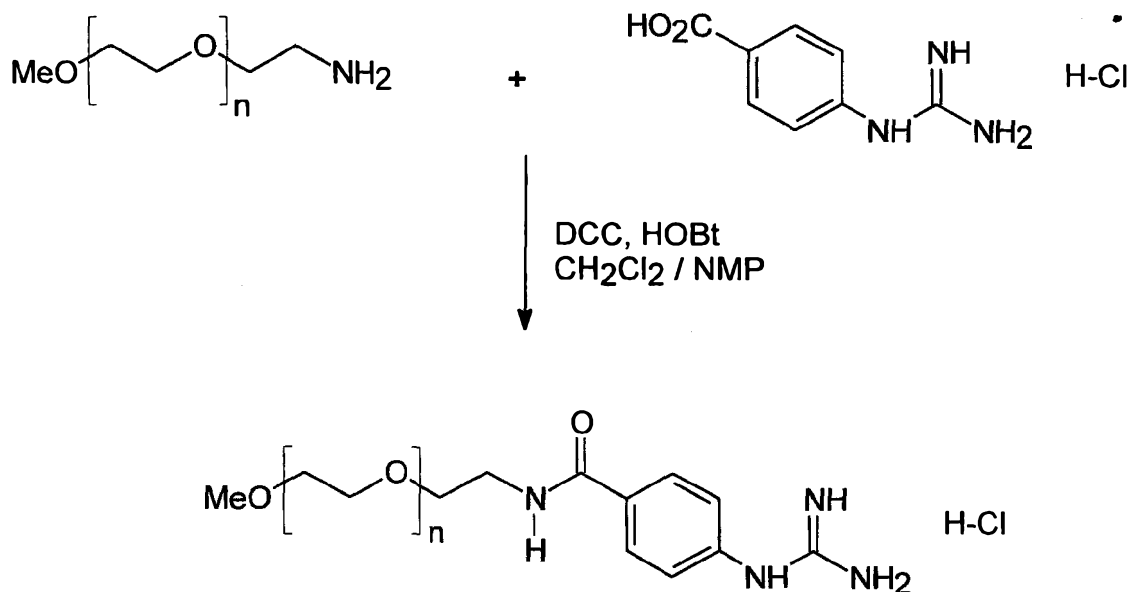
A polimert és a megfelelően védett karbonsavat inert atmoszférában teljesen feloldunk egy megfelelő oldószerben környezeti hőmérsékleten. Azután hozzáadjuk a kötőanyagot. Kötőszerek a DCC, DIC, EDCI, de nem korlátozódnak ezekre. A poli(alkilén-oxid) észterezését gyorsabban elvégezhetjük például 0,1-10,0 ekvivalens DMAP hozzáadásával.

A reakcióelegyet jellemzően körülbelül 8-18 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten. A reakció teljes végbemenetelét szilikagél TLC és Dragendorff-féle reagens (6,6 g bárium-klorid,

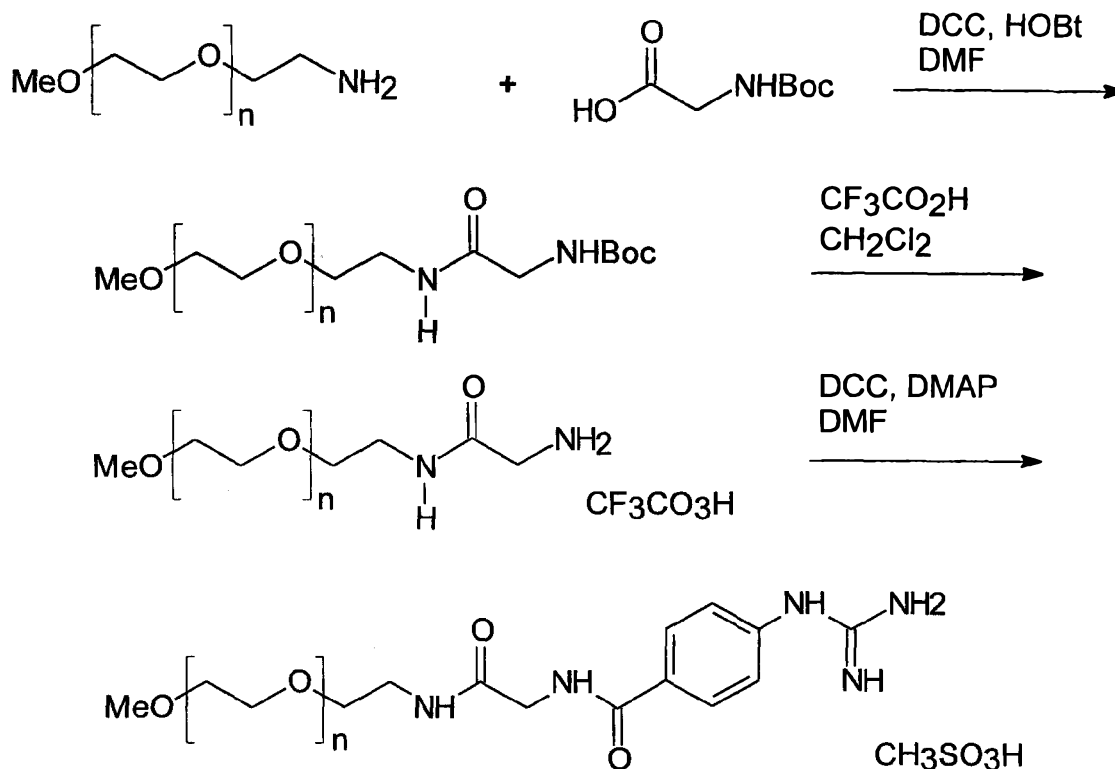
0,11 g bizmut-szubnitrát, 73 ml vízben oldott 2,7 g kálium-jodid és 15 ml ecetsav) alkalmazásával figyeljük; a poli(alkilén-oxid) származékokat egy jellemző narancs színnel tesszük láthatóvá. A reakció teljes végbemenetele után a reakcióoldatot szűrjük, és a szűrletet dietil-éterrel hígítjuk előnyösen körülbelül -10°C és 25°C közötti és legelőnyösebben $0-4^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, csapadék megjelenéséig. Alternatív módon a szűrletet gyorsan kevert dietil-éter feleslegbe öntjük előnyösen körülbelül -10°C és 25°C közötti és legelőnyösebben $0-4^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, az elésztereszített polimer kicsapására. A szilárd anyagot összegyűjtjük, éterrel mossuk, szárítjuk és lemérjük. Amennyiben további tisztítás szükséges, akkor azt például meleg etanolból való átkristályosítással végezzük.

Az amidokat az előzőekben megadotthoz hasonló körülmények hasznosításával állíthatjuk elő, a megfelelő kiindulási anyagokat és reagenseket alkalmazva, ahogyan a szakember számára könnyen átlátható.

A következő nem korlátozó példák a találmány szerinti készítményeket tovább szemléltetik, beleértve azokat a megvalósításokat, amelyek a poli(alkilén-oxid)-oknak sem nem észterei, sem nem amidjai.

1. példa

N-(4-Guanidino-benzoil)-2-amino-etil-polietilénglikol-mono-metil-éter-hidrokloridsó: 0,50 g (0,1 mmol, $M_n \sim 5000$) 2-amino-etil-polietilénglikol-monometil-étert, 0,22 g (1 mmol) 4-guanidino-benzoésav-hidrokloridsót és 0,14 g (1 mmol) HOBT-t 3 ml, NMP és metilén-diklorid 1:1 (térfogat : térfogat) arányú elegyében oldjuk. 0,21 g (1 mmol) 1,3-diciklohexil-karbodiimidet (DCC) hozzáadunk, és a reakciókeveréket egy éjszakán át keverjük környezeti hőmérsékleten. A keveréket szűrjük, és a szűrletet hideg éterbe öntjük. A csapadékot összegyűjtjük, dietil-éterrel mosuk, és meleg etanolból átkristályosítjuk, fehér porként nyerjük az N-(4-guanidino-benzoil)-2-amino-etil-polietilénglikol-monometil-éter-hidrokloridsót.

2. példa

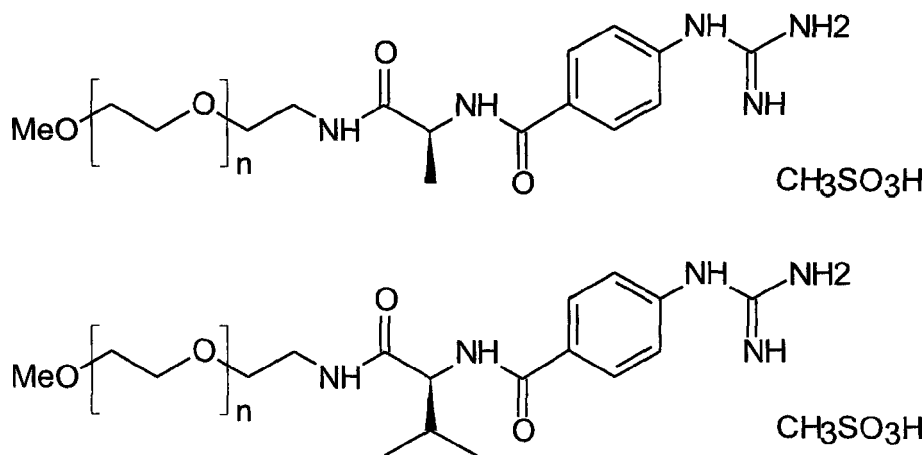
N-[N-(4-guanidino-benzoil)-glicil]-2-amino-etil-poli-2-ethylenglikol-monometil-éter-metánszulfonátsó

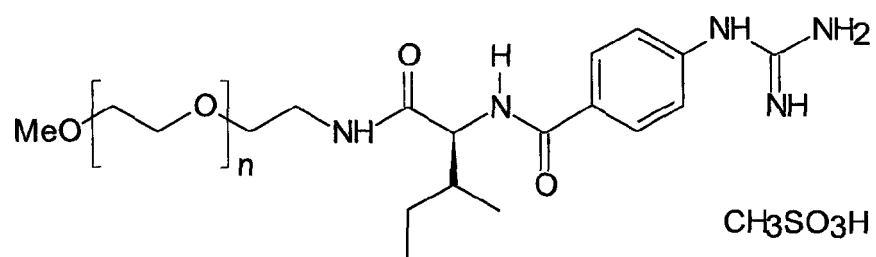
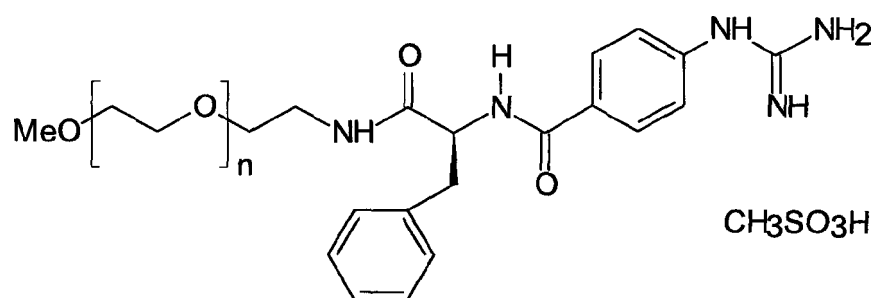
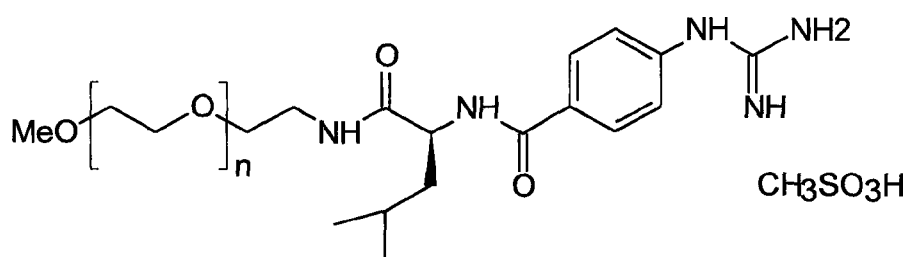
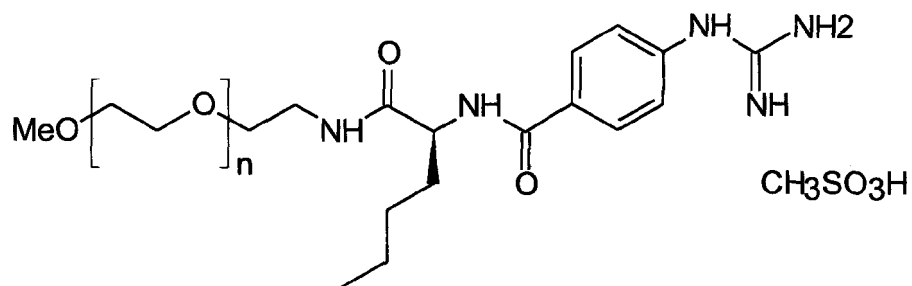
A. N-[N-(terc-butoxi-karbonil)-glicil]-2-amino-etil-poli-2-ethylenglikol-monometil-éter: 1,0 g (0,2 mmol, $M_n \sim 5000$) 2-amino-etil-poli-2-ethylenglikol-monometil-étert, 0,2 g (5 ekvivalens) N-(terc-butoxi-karbonil)-glicint és 0,14 g (5 ekvivalens) HOBT-t oldunk 20 ml DMF-ben környezeti hőmérsékleten, argon alatt. 10 perc múlva 0,2 g (5 ekvivalens) DCC-t adunk hozzá, és a reakciókeveréket 18 órán át keverjük. A reakciókeveréket szűrjük, és a szűrletet hideg éterrel hígítjuk, fehér csapadék képzésére. A fehér szilárd anyagot összegyűjtjük és meleg etanolból átkristályosítjuk, N-[N-(terc-butoxi-karbonil)-glicil]-2-amino-etil-poli-2-ethylenglikol-monometil-étert nyerünk.

B. N-glicil-2-amino-etil-polietylénglikol-monometil-éter-trifluor-acetátsó: 0,93 g (0,2 mmol), az **A** műveletből származó terméket 12 ml, 50%-os, metilén-dikloridos trifluor-ecetsav elegyben oldunk, és környezeti hőmérsékleten 4 órán át keverjük. A reakcióelegyet hideg éterrel hígítjuk, az N-glicil-2-amino-etil-polietylénglikol-monometil-éter-trifluor-acetátsót fehér csapadékként kapjuk meg, amelyet szűréssel kinyerünk.

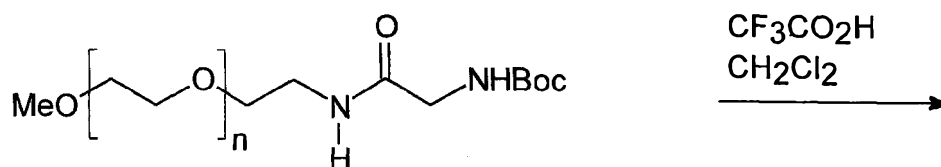
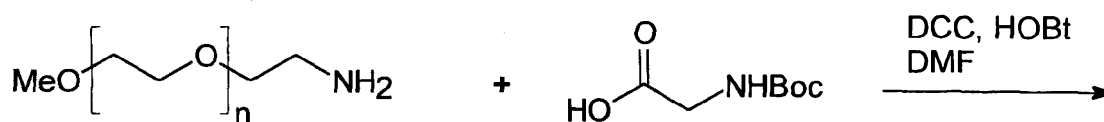
C. N-[N-(4-guanidino-benzoil)-glicil]-2-amino-etil-polietylénglikol-monometil-éter-metánszulfonátsó: 0,9 g (0,19 mmol), a **B** műveletből származó terméket, 0,5 g (10 ekvivalens) 4-guanidino-benzoesav-metánszulfonátsót és 0,2 g (10 ekvivalens) DMAP-t 25 ml DMF-ben oldunk. 0,4 g (10 ekvivalens) DCC-t adunk hozzá, és az oldatot környezeti hőmérsékleten, argon alatt, 18 órán át keverjük. Az oldatból a szilárd anyagot kiszűrjük, és a szűrletet hideg dietil-éterrel csapadék észleléséig hígítjuk. A kinyert szilárd anyagot meleg etanolból átkristályosítjuk, az N-[N-(4-guanidino-benzoil)-glicil]-2-amino-etil-polietylénglikol-monometil-éter-metánszulfonátsót fehér szilárd anyagként nyerjük.

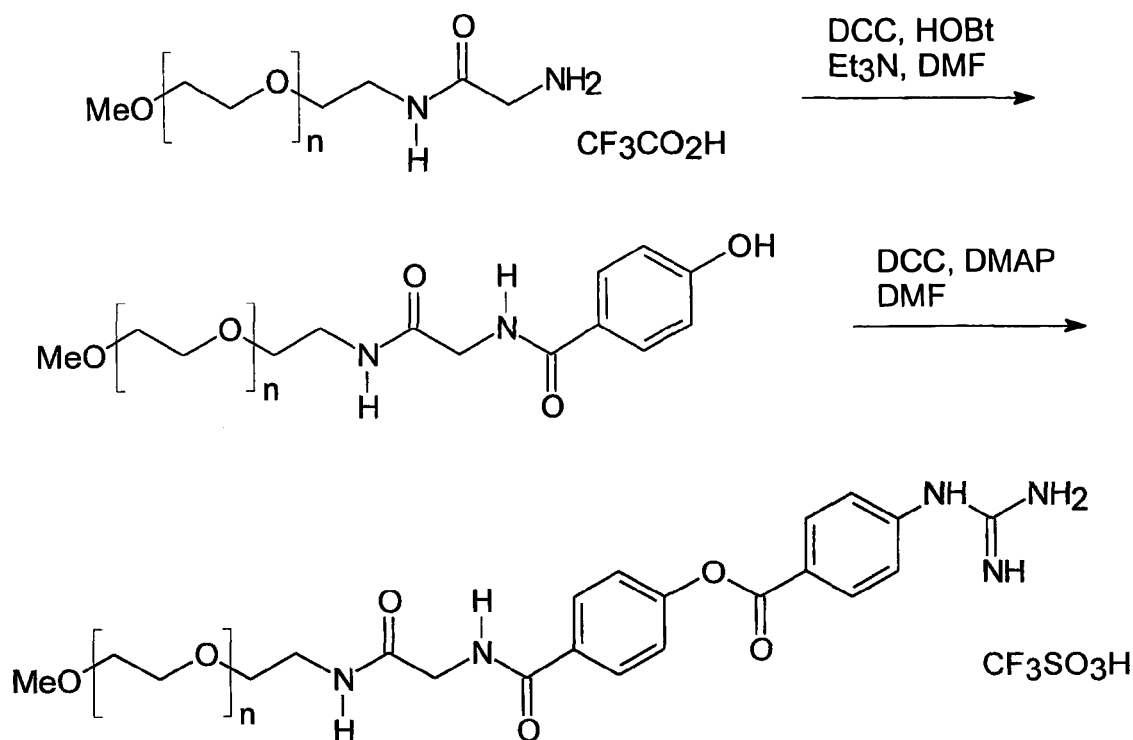
A következő vegyületeket megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával előállíthatjuk a 2. példában közölt eljárás szerint:





3. példa





N-[N-4-(4-guanidino-benzoil-oxi)-benzoil-glicinil]-2-amino-ethyl-poliethylénglikol-monometil-éter-metánszulfonátsó

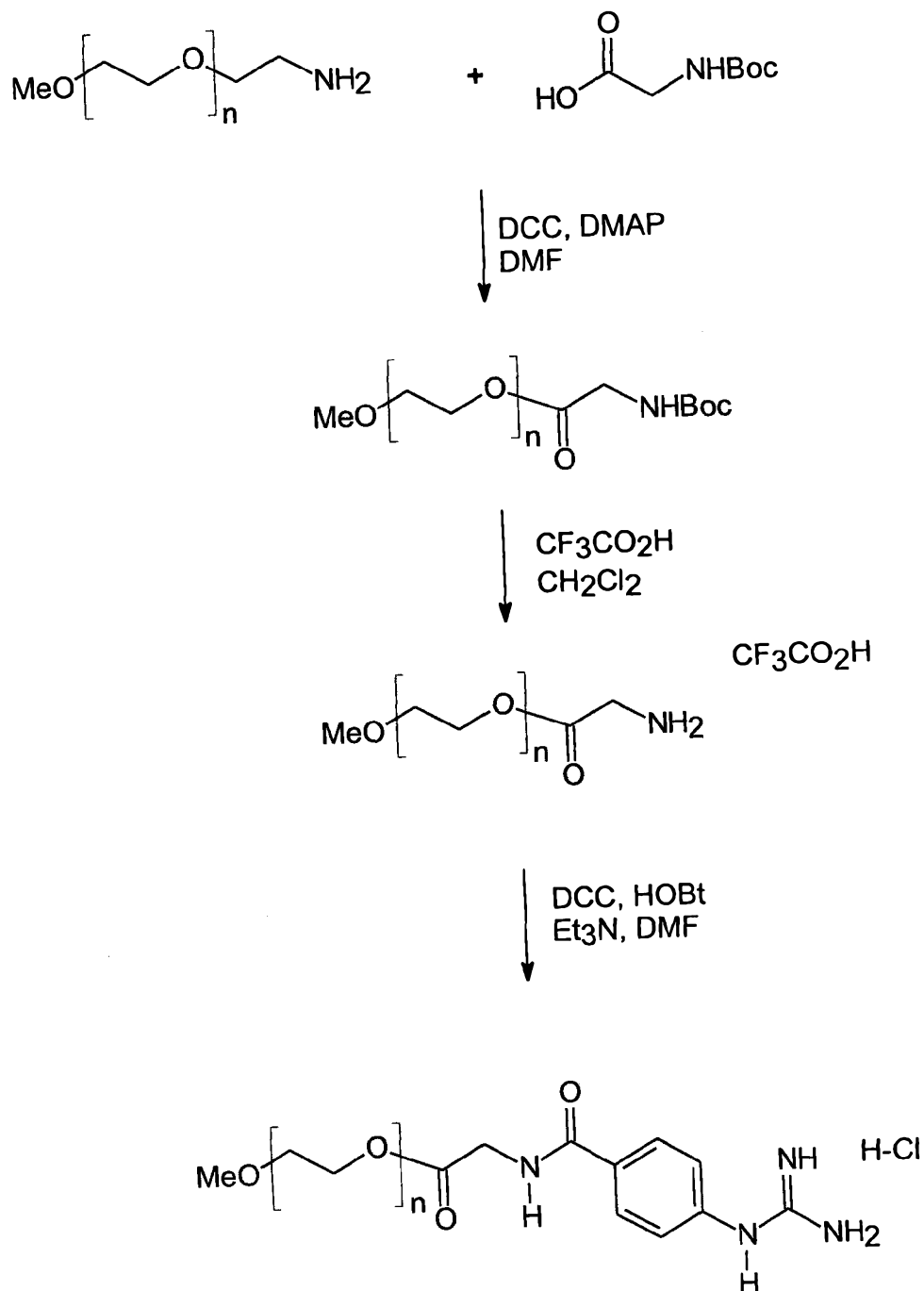
A. N-[N-(terc-butoxi-karbonil)-glicil]-2-amino-ethyl-poliethylénglikol-monometil-éter: 1,0 g (0,2 mmol, $M_n \sim 5000$) 2-amino-ethyl-poliethylénglikol-monometil-étert, 0,2 g (5 ekvivalens) N-(terc-butoxi-karbonil)-glicint és 0,14 g (5 ekvivalens) HOBT-t oldunk 20 ml DMF-ben környezeti hőmérsékleten, argon alatt. 10 perc múlva 0,2 g (5 ekvivalens) DCC-t adunk hozzá, és a reakciókeveréket 18 órán át keverjük. A reakciókeveréket szűrjük, és a szűrletet hideg éterrel hígítjuk, fehér csapadék képzésére. A fehér szilárd anyagot összegyűjtjük és meleg etanolból átkristályosítjuk, N-[N-(terc-butoxi-karbonil)-glicil]-2-amino-ethyl-poliethylénglikol-monometil-étert nyerünk.

B. N-glicil-2-amino-ethyl-poliethylénglikol-monometil-éter-trifluor-acetátsó: 0,93 g (0,2 mmol), az **A** műveletből származó

terméket 12 ml, 50%-os, metilén-dikloridos trifluor-ecetsav elegyben oldunk, és környezeti hőmérsékleten 4 órán át keverjük. A reakcióelegyet hideg éterrel hígítjuk, az N-glicil-2-amino-etil-polietilénglikol-monometil-éter-trifluor-acetátsót fehér csapadékként kapjuk meg, amelyet szűréssel kinyerünk.

C. N-[N-(4-hidroxi-benzoil)-glicil]-2-amino-etil-polietilén-glikol-monometil-éter: 0,2 g (0,04 mmol), a B műveletből származó terméket 10 ml DMF-ben oldunk, és környezeti hőmérsékleten, argon alatt keverjük. Egy ekvivalens trimetil-amin adunk hozzá. 10 ekvivalens HOBt-t és 10 ekvivalens 4-hidroxi-benzoésavat hozzáadunk. 10 perc múlva 0,83 g (10 ekvivalens) DCC-t adunk hozzá és egy éjszakán át keverjük a reakcióelegyet. Az oldatot szűrjük, és a szűrletet hideg éterrel hígítjuk csapadék megjelenéséig. A kinyert szilárd anyagot meleg etanolból átkristályosítjuk, fehér szilárd anyagként N-[N-(4-hidroxi-benzoil)-glicil]-2-amino-etil-polietilénglikol-monometil-étert kapunk.

D. N-[N-4-(4-guanidino-benzoil-oxi)-benzoil-glicidil]-2-amino-etil-polietilénglikol-monometil-éter-metánszulfonátsó: 0,15 g (0,03 mmol), a C műveletből származó terméket, 0,083 g (0,3 mmol) 4-guanidino-benzoésav-metánszulfonátsót és 0,05 g (0,4 mmol) DMAP-t 10 ml DMF-ben oldunk. 0,062 g (0,3 mmol) DCC-t adunk hozzá, és az oldatot környezeti hőmérsékleten, argon alatt, 18 órán át keverjük. Az oldatot szűrjük, és a szűrletet hideg éterrel csapadék észleléséig hígítjuk. A kinyert szilárd anyagot meleg etanolból átkristályosítjuk, az N-[N-(4-guanidino-benzoil-oxi)-benzoil-glicil]-2-amino-etil-polietilénglikol-monometil-éter-metánszulfonátsót fehér szilárd anyagként nyerjük.

4. példa

N-(4-guanidino-benzoil)-glicil-polietylénglikol-monometil-
-éter-hidrokloridsó

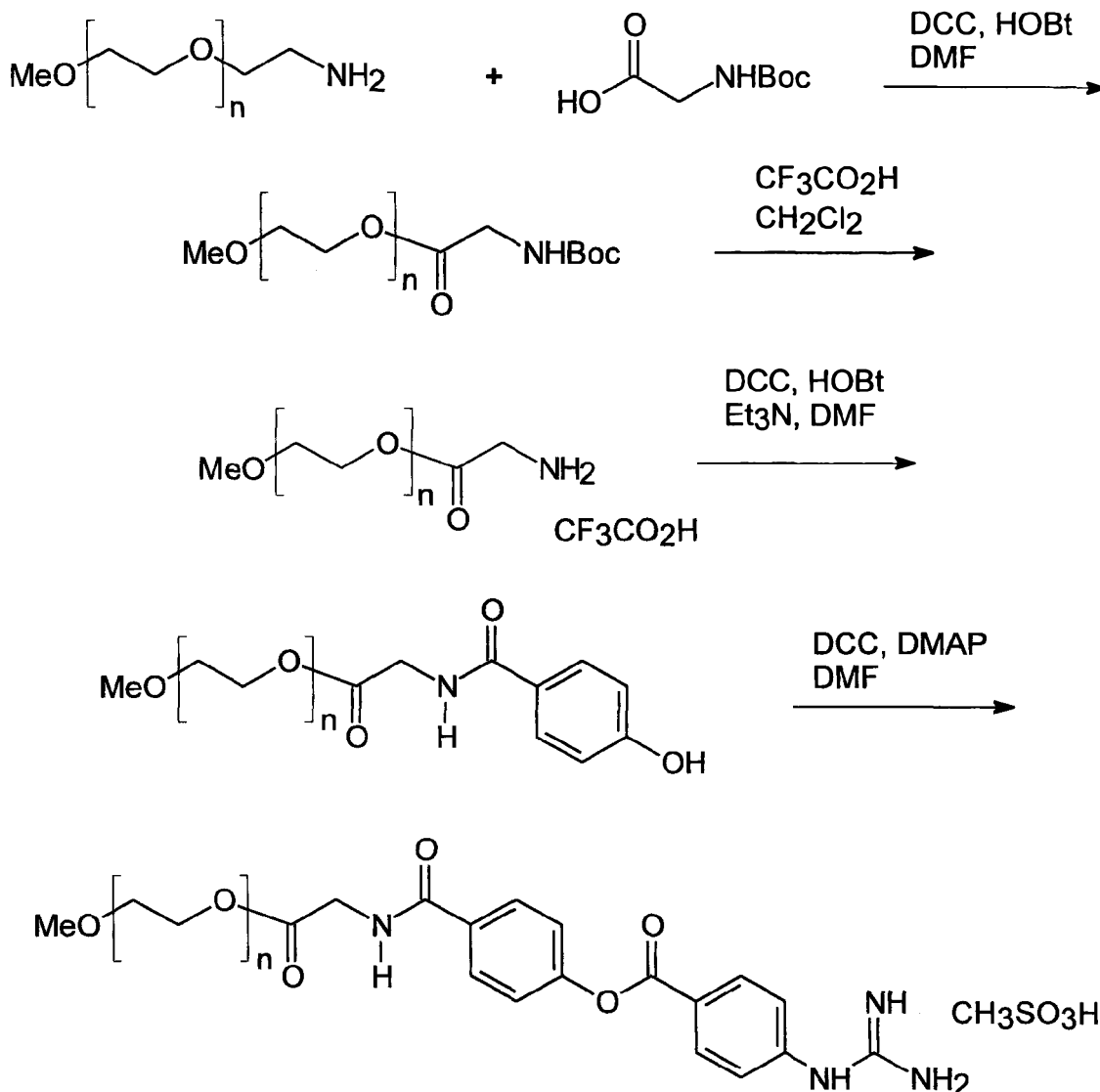
A. N-(terc-butoxi-karbonil)-glicil-polietylénglikol-mono-
metil-éter: 5 g (1,0 mmol, $M_n \sim 5000$) polietilénglikol-mono-

metil-étert, 1,75 g (10 mmol) N-(terc-butoxi-karbonil)-glicint és 0,12 g (1 mmol) DMAP-t 40 ml DMF-ben oldunk. Ehhez az oldathoz 2,06 g (10 mmol) DCC-t adunk hozzá, és a reakciókeveréket 18 órán át, környezeti hőmérsékleten keverjük. A reakciókeveréket szűrjük, és a szűrletet éterrel (3x) mossuk, N-(terc-butoxi-karbonil)-glicil-polietylénglikol-monometil-étert nyerünk. A szilárd anyagot meleg etanolból átkristályosítjuk.

B. Glicil-polietylénglikol-monometil-éter-trifluor-acetátsó:

1,03 g (0,21 mmol), az **A** műveletből származó terméket 20 ml, 50%-os, metilén-dikloridos trifluor-ecetsav elegyben oldunk, és környezeti hőmérsékleten 4 órán át keverjük. A reakcióelegyet hideg éterrel hígítjuk, a glicil-polietylénglikol-monometil-éter-trifluor-acetátsót fehér csapadékként kapjuk meg, amelyet szűréssel kinyerünk.

C. A **B** művelet 0,2 g (0,04 mmol) termékéhez 0,086 g (0,4 mmol) 4-guanidino-benzoészav-hidrokloridsót, 0,054 g (0,4 mmol) HOBT-t és 10 ml DMF-t adunk. 6 µl trietil-amint, majd egy adagban 0,083 g (0,4 mmol) DCC-t hozzáadunk, és az elegyet környezeti hőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyből a szilárd anyagot kiszűrjük, és a szűrletet éterrel hígítjuk csapadék képzésére, amelyet összegyűjtünk és éterrel mosunk, fehér port nyerünk. Meleg etanolból átkristályosítjuk, az N-(4-guanidino-benzoil)-glicil-polietylénglikol-monometil-éter-hidrokloridsót fehér porként nyerjük.

5. példa

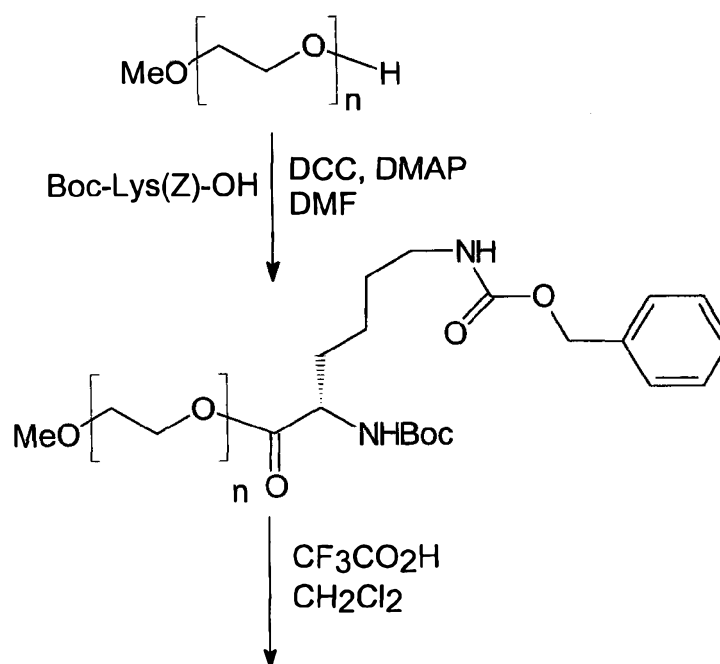
N-[4-(4-guanidino-benzoil-oxi)-benzoil]-glicil-polietylén-glikol-monometil-éter-metánszulfonátsó

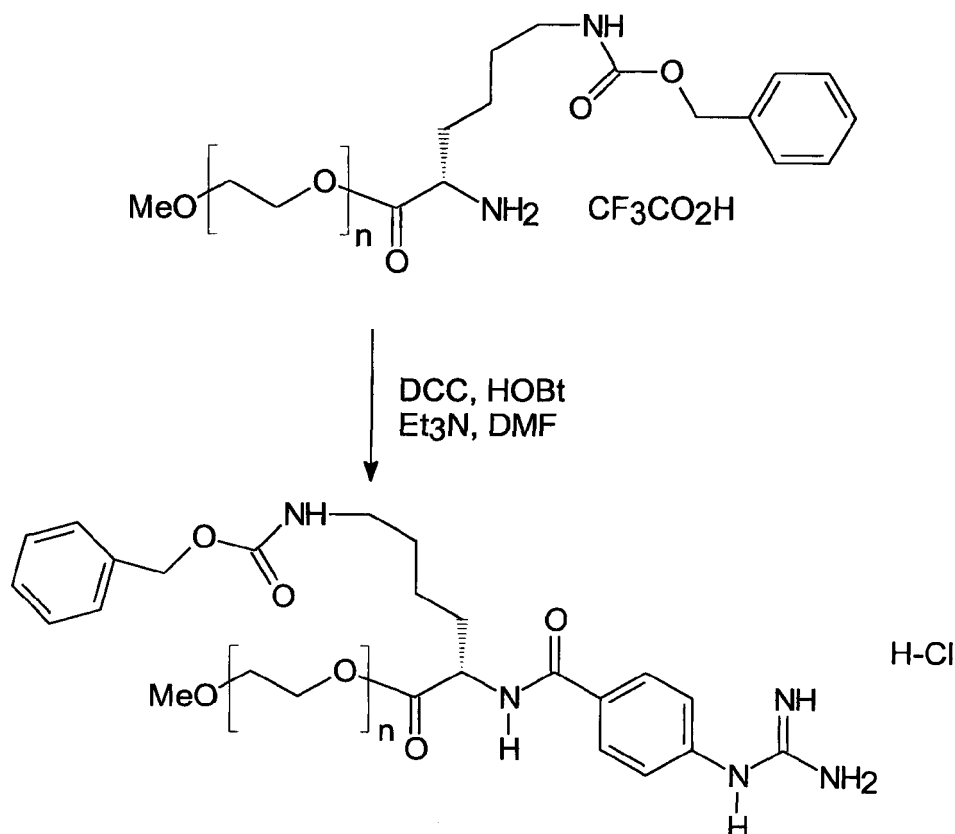
A. N-(4-hidroxi-benzoil)-glicil-polietylénglikol-monometil-éter: 0,2 g (0,038 mmol, a 4A-4B. példa szerint előállított) glicil-polietylénglikol-monometil-éter-trifluor-acetátsót, 10 ml DMF-ben oldunk, és környezeti hőmérsékleten argon alatt keverjük. 1 ekvivalens trietil-amint hozzáadunk. A reakciókeverékhez 0,06 g (0,44 mmol) HOBT-t és 0,06 g (0,43 mmol) 4-hidroxi-benzoesavat adunk. 0,09 g (10 ekvivalens) DCC-t hozzáadunk, és a

reakciókeveréket 16 órán át keverjük. A N-(4-hidroxi-benzoil)-glicil-polietylénglikol-monometil-éter terméket fehér szilárd anyagként nyerjük.

B. N-[4-(4-guanidino-benzoil-oxi)-benzoil]-glicil-polietylénglikol-monometil-éter-metánszulfonátsó: 0,132 g (0,03 mmol), az A műveletből származó terméket, 0,09 g (0,33 mmol) 4-guanidino-benzoésav-metánszulfonátsót és 0,05 g (0,4 mmol) DMAP-t 10 ml DMF-ben oldunk. 0,07 g (0,32 mmol) DCC-t adunk hozzá, és az oldatot környezeti hőmérsékleten, argon alatt, 18 órán át keverjük. Az oldatot szűrjük, és a szűrletet hideg dietil-éterrel csapadék észleléséig hígítjuk. A kinyert szilárd anyagot meleg etanolból átkristályosítjuk, az N-[4-(4-guanidino-benzoil-oxi)-benzoil]-glicil-polietylénglikol-monometil-éter-metánszulfonátsót fehér szilárd anyagként nyerjük.

6. példa





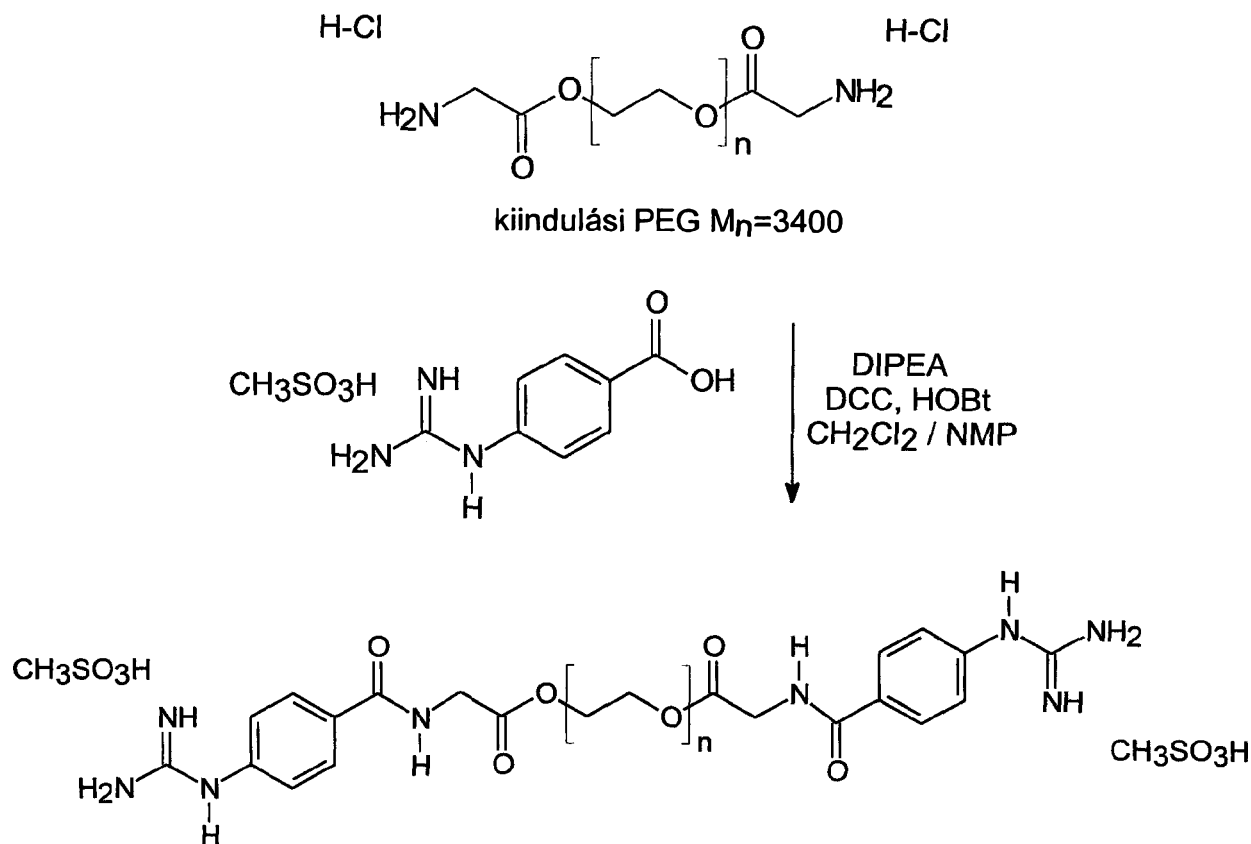
**[N^α-(4-guanidino-benzoil)-N^ε-(benzoil-oxi-karbonil)-L-lizil]-
-polietilénglikol-monometil-éter-hidrokloridsó**

A. [N^α-(terc-butoxi-karbonil)-N^ε-(benzil-oxi-karbonil)-L-lizil]-polietilénglikol-monometil-éter: 2 g (0,4 mmol, Mn = 5000) polietilénglikol-monometil-étert egy reakcióedénybe helyezünk. 1,522 g (4,0 mmol) N^α-Boc-N^ε-benzil-oxi-karbonil-L-lizint és 0,010 g (0,08 mmol) DMAP-t 15 ml DMF-ben oldunk. 0,825 g (4,0 mmol) DCC-t adunk hozzá, és a nyert oldatot argon alatt 18 órán át keverjük. A nyert keveréket szűrjük, és a szilárd anyagot metilén-dikloriddal mossuk. az egyesített szűrletet vákuumban körülbelül 10 ml-re töményítjük, azután 150 ml gyorsan kevert éterbe öntjük. A nyert csapadékot egy zsugorított üvegszűrőn összegyűjtjük, éterrel mossuk és szívással szárítjuk. A nyert nyers port meleg etanolból átkristályosítjuk és egy zsugorított

üvegszűrőn összegyűjtjük, éterrel mossuk és szívással szárítjuk, fehér porként N^{α} -(terc-butoxi-karbonil)- N^{ϵ} -benzil-oxi-karbonil-L-lizil-polietylénglikol-monometil-étert nyerünk.

B. (N^{ϵ} -benzil-oxi-karbonil-L-lizil)-polietylénglikol-monometil-éter-trifluor-acetátsó: Az A műveletből nyert terméket 10 ml 50%-os metilén-dikloridos trifluor-ecetsavval, négy órán át, környezeti hőmérsékleten kezeljük. Az oldatot 150 ml dietil-éterbe öntjük, és a nyert csapadékot egy zsugorított üvegszűrőn összegyűjtjük, éterrel mossuk, és szívással szárítjuk, fehér porként N^{ϵ} -benzil-oxi-karbonil-L-lizil-polietylénglikol-monometil-éter-trifluor-acetátsót nyerünk.

C. (N^{α} -4-guanidino-benzoil- N^{ϵ} -benzil-oxi-karbonil-L-lizil)-polietylénglikol-monometil-éter-hidrokloridsó: 0,1 g (0,02 mmol) B műveletből származó terméket egy mágneses keverővel felszerelt reakcióedénybe helyezünk. 0,03 g (0,2 mmol) HOBt-t és 0,04 g (0,2 mmol) 4-guanidino-benzoésav-hidrokloridsót hozzáadunk, és a keveréket 2 ml metilén-dikloridban és 1 ml NMP-ben oldjuk. Hozzáadunk 5,6 μ l trietil-amint, majd 0,04 g (0,2 mmol) DCC-t, és a nyert oldatot argon alatt, 16 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. A nyert keveréket szűrjük, és a szilárd anyagot metilén-dikloriddal mossuk. A szűrleteket egyesítjük és éterbe öntjük. A nyert csapadékot egy zsugorított üvegszűrőn összegyűjtjük és dietil-éterrel mossuk. A nyert fehér port meleg etanolból átkristályosítjuk, az (N^{α} -4-guanidino-benzoil- N^{ϵ} -benzil-oxi-karbonil-L-lizil)-polietylénglikol-monometil-éter-hidrokloridsót fehér szilárd anyagként nyerjük.

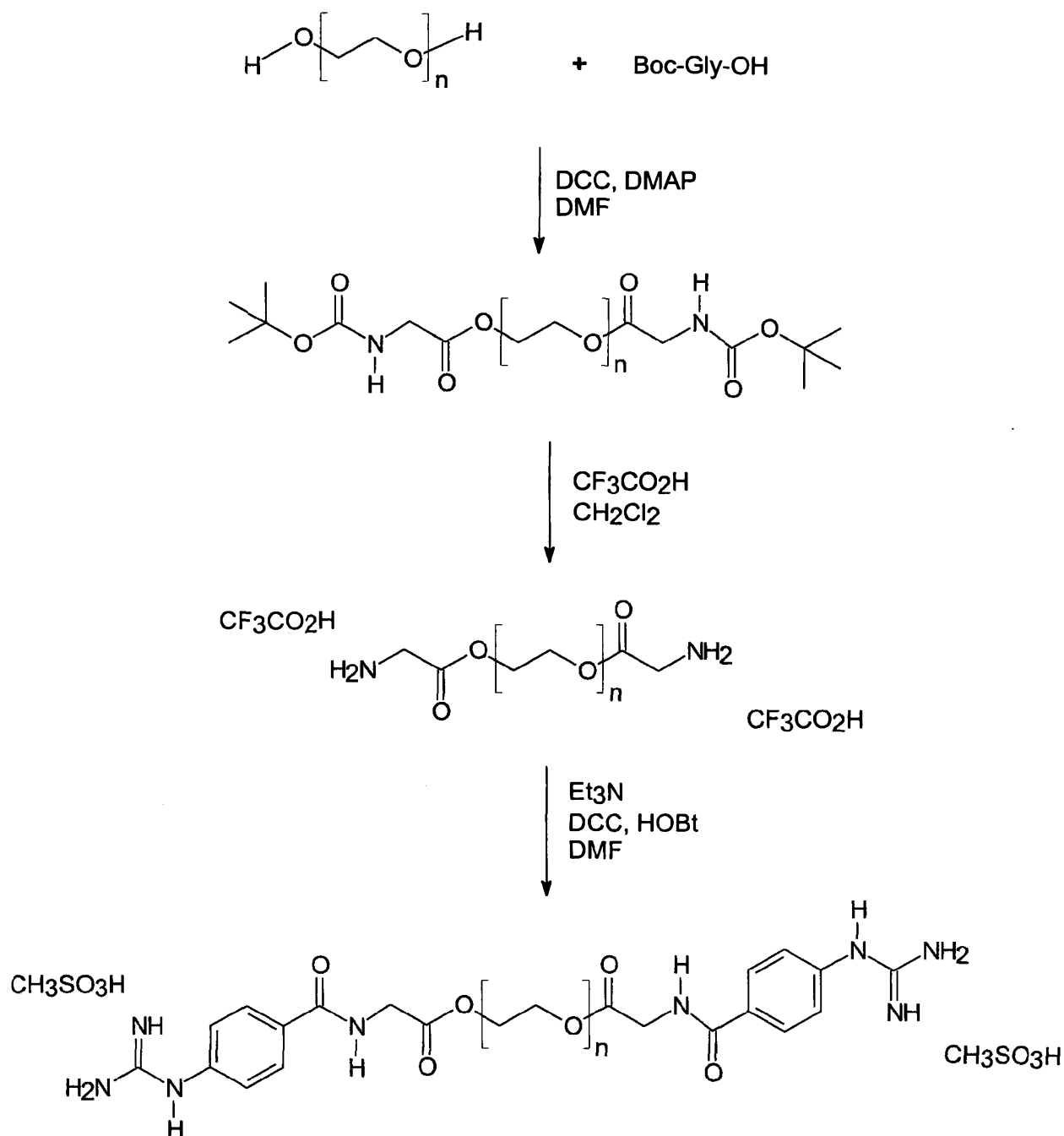
7. példa

Bisz[N-(4-guanidino-benzoil)-glicil]-polietilénglikol-metánszulfonátsó

0,4 g (0,12 mmol, $M_n \sim 3400$) biszglicil-polietilénglikol-hidrokloridsót, 0,318 g (2,35 mmol) HOBt-t és 0,65 g (2,35 mmol) 4-guanidino-benzoésav-metánszulfonátsót egy reakcióedénybe helyezünk, és a keveréket 8 ml metilén-dikloridban oldjuk. 45 μl diizopropil-metil-amint adunk hozzá, ezt követően pedig 4 ml NMP-t. 2 ml metilén-dikloridban oldott 0,49 g (2,35 mmol) DCC-t hozzáadunk, és a nyert oldatot argon alatt 40 órán át, környezeti hőmérsékleten keverjük. A keveréket szűrjük, és a szűrletet dietil-éterrel hígítjuk csapadék nyeréséhez, amelyet egy zsugorított üvegszűrőn összegyűjtünk. A nyert fehér port meleg etanolban oldjuk, szűrjük és hűtőszekrénybe helyezzük (4°C). A

nyert kristályokat egy zsugorított üvegszűrőn összegyűjtjük, mossuk hideg etanollal, majd dietil-éterrel, és szívással szárítjuk, a bisz[N-(4-guanidino-benzoil)-glicil]-polietilénglikol-metánszulfonátsót fehér porként kapjuk meg.

8. példa



Bisz[N-(4-guanidino-benzoil)-glicil]-polietilénglikol-metánszulfonátsó

A. Bisz[N-(terc-butoxi-karbonil)-glicil]-polietilénglikol:

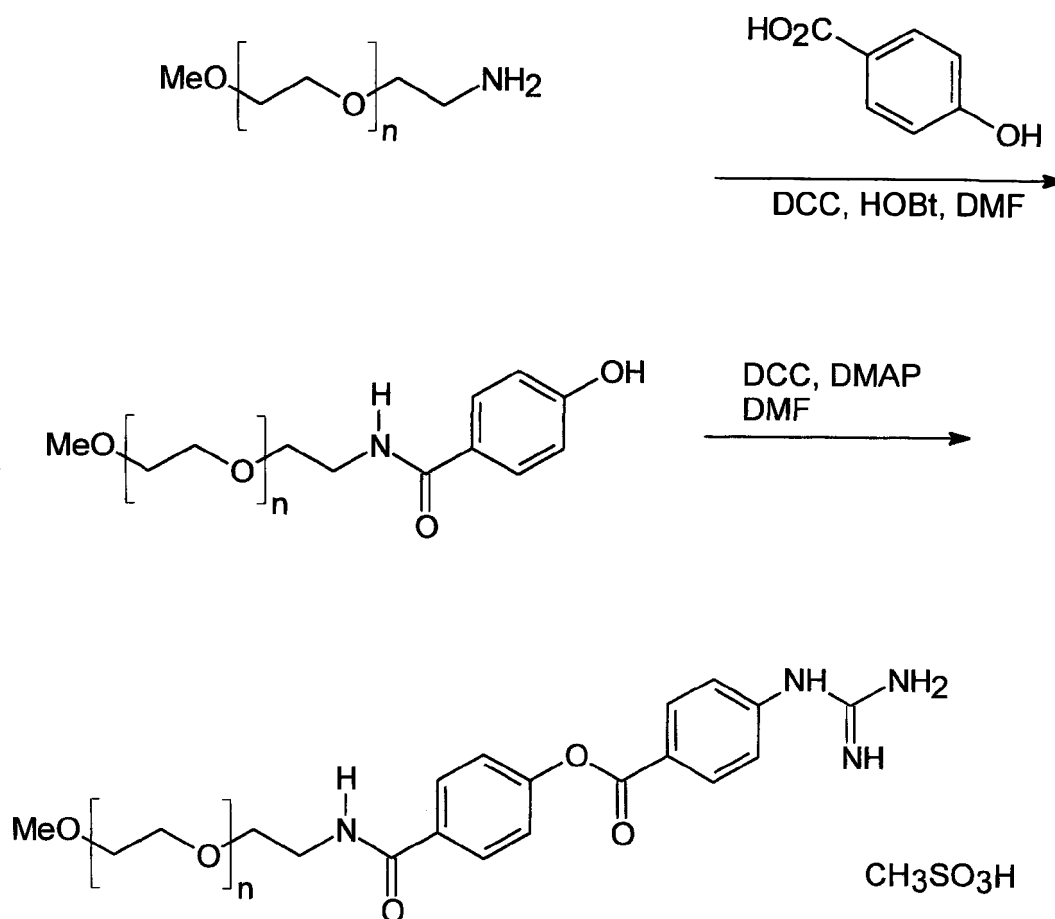
10 g (1,25 mmol, $M_n \sim 8000$) polietilénglikolt, 2,19 g (12,5 mmol) N-(terc-butoxi-karbonil)-glicint és 0,092 g (0,75 mmol) DMAP-t egy reakcióedénybe helyezünk, és a keveréket keverés közben 100 ml száraz DMF-ben oldjuk. 2,58 g (12,5 mmol) DCC-t adunk hozzá, és a nyert oldatot argon alatt, 18 órán keverjük környezeti hőmérsékleten. A nyert keveréket szűrjük, és szűrletet 900 mléterbe öntjük. A nyert csapadékot egy zsugorított üvegszűrőn összegyűjtjük, mossuk 200 ml dietil-éterrel, és szívással szárítjuk, a bisz[N-(terc-butoxi-karbonil)-glicil]-polietilénglikolt szilárd anyagként nyerjük.

B. Biszglicil-polietilénglikol-trifluor-acetátsó: Az A műveletből származó szilárd anyagot egy reakcióedénybe helyezzük, és 50 ml, 50%-os metilén-dikloridos trifluor-ecetsav oldattal kezeljük, és egy órán át keverjük. Az oldatot 800 ml dietil-éterbe öntjük, és a nyert csapadékot egy zsugorított üvegszűrőn összegyűjtjük, mossuk 200 ml dietil-éterrel és szívással szárítjuk.

C. Bisz[N-(4-guanidino-benzoil)-glicil]-polietilénglikol-metánszulfonátsó: 9,6 g (1,2 mmol) B műveletből származó terméket, 1,620 g (12 mmol) HOBt-t és 3,30 g (12 mmol) 4-guanidino-benzoesav-metánszulfonátsót egy reakcióedénybe helyezünk, és a keveréket keverés közben 100 ml DMF-ben oldjuk. Hozzáadunk 350 μ l trietil-amint, majd 2,48 g (12 mmol) DCC-t, és a nyert oldatot argon alatt 16 órán át keverjük. A keveréket szűrjük, és a szűrletet 800 mléterbe öntjük. A nyert csapadékot összegyűjtjük

egy zsugorított üvegszűrőn, 200 ml éterrel mossuk és szívással szárítjuk. A nyert fehér port 400 ml meleg etanolban oldjuk, szűrjük és hűtőszekrénybe helyezzük (4°C) 72 órára. A nyert kristályokat zsugorított üvegszűrőn összegyűjtjük, és 200 ml hideg etanollal, azután 3 x 200 ml éterrel mossuk, és szívással szárítjuk, a bisz[N-(4-guanidino-benzoil)-glicil]-polietilén-glikol-metánszulfonátsót fehér porként nyerjük.

9. példa

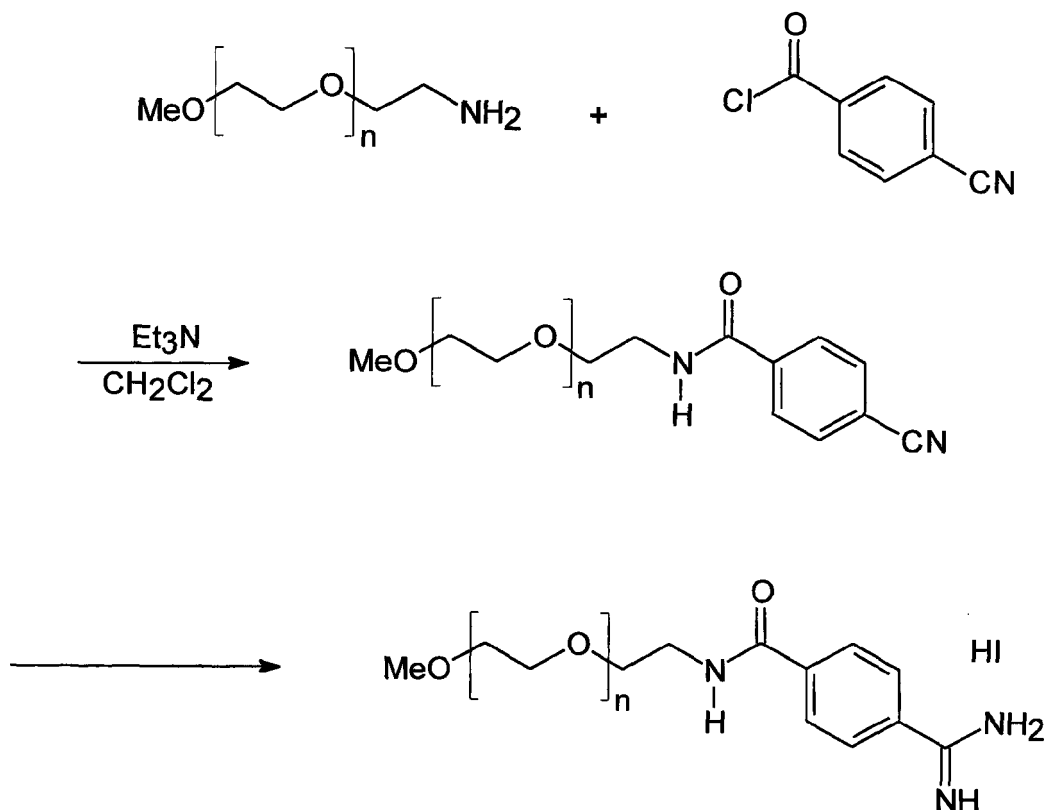


N-[4-(4-guanidino-benzoil-oxi)-benzoil]-2-amino-ethyl-poly-ethylenglikol-monomethyl-éter

A. N-(4-hidroxi-benzoil)-2-amino-ethyl-poliethylénglikol-monometil-éter: 1 g (0,2 mmol, $M_n \sim 5000$) 2-amino-ethyl-poli-

etilénglikol-monometil-étert, 0,14 g (1,0 mmol) 4-hidroxi-benzoésavat és 0,14 g (1,0 mmol) HOBt-t 12 ml DMF-ben oldunk. Hozzáadunk 0,206 g (1 mmol) DCC-t, és a nyert oldatot argon alatt, 18 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten. A keveréket szűrjük, és a szűrletet 200 ml dietil-éterbe öntjük. A nyert csapadékot zsugorított üvegszűrőn összegyűjtjük, éterrel mossuk, és szívással szárítjuk, fehér port nyerünk.

B. N-[4-(4-guanidino-benzoil-oxi)-benzoil]-2-amino-etil-polietilénglikol-monometil-éter-metánszulfonátsó: 0,89 g (0,18 mmol) A műveletből származó terméket, 0,25 g (0,89 mmol) 4-guanidino-benzoésav-metánszulfonátsót és 0,02 g (0,15 mmol) DMAP-t 10 ml DMF-ben oldunk. Hozzáadunk 0,18 g (0,89 mmol) DCC-t, és a nyert oldatot argon alatt 20 órán át keverjük. A keveréket szűrjük, és a szűrletet 200 ml éterbe öntjük. A nyert csapadékot zsugorított üvegszűrőn összegyűjtjük, éterrel mossuk, és szívással szárítjuk. A nyert fehér port 75 ml meleg etanolban oldjuk, szűrjük és hűtőszekrénybe helyezzük (4°C) 72 órára. A nyert kristályokat zsugorított üvegszűrőn összegyűjtjük, és hideg etanollal, azután dietil-éterrel mossuk, és szívással szárítjuk, az N-[4-(4-guanidino-benzoil-oxi)-benzoil]-2-amino-etil-polietilénglikol-monometil-éter-metánszulfonátsót fehér porként nyerjük.

10. példa

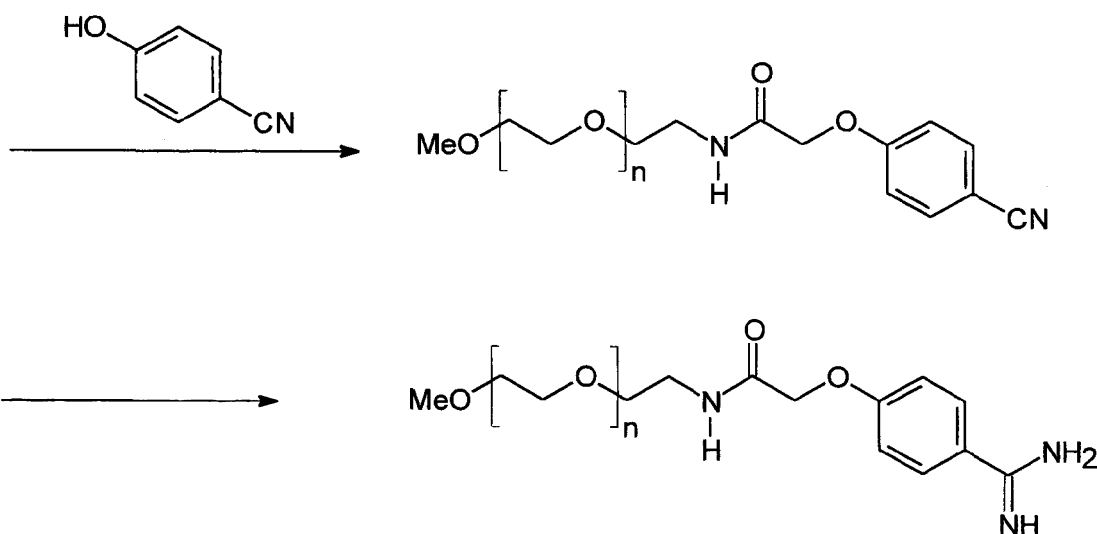
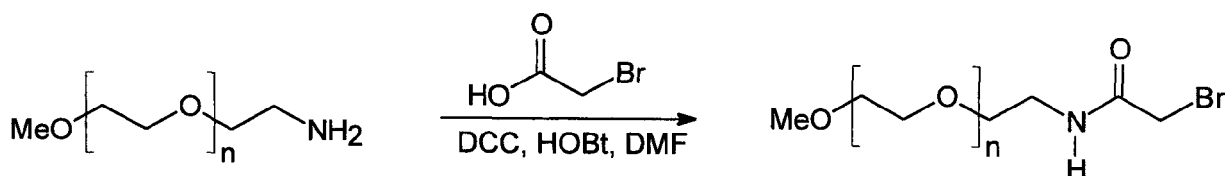
N-(4-benzamidino)-2-amino-etil-polietilén-glikol-monometil-éter-hidrojodidsó

A. N-(4-ciano-benzoil)-2-amino-etil-polietilén-glikol-monometil-éter: 0,1 g (0,02 mmol, $M_n \sim 5000$) 2-amino-etil-polietilén-glikol-monometil-étert és 1,1 ekvivalens trietil-amint 10 ml metilén-dikloridban oldunk. A kevert oldathoz argon alatt hozzáadunk 1,1 ekvivalens 4-ciano-benzoil-kloridot. Az oldatot egy órán át keverjük, és azután hideg éterrel hígítjuk az N-(4-ciano-benzoil)-2-amino-etil-polietilén-glikol-monometil-éter előállítására.

B. N-(4-benzamidino)-2-amino-etil-polietilén-glikol-monometil-éter-hidrojodidsó: 0,06 g (0,012 mmol) A műveletből származó terméket 3 ml piridinben oldunk. 0,2 ml trietil-amint adunk hozzá. Az oldatot hidrogén-szulfid gázzal telítjük, és környezeti

hőmérsékleten 18 órán át keverjük. A zöldesbarna oldatot argonnal átfúvatjuk, azután 5 ml metilén-dikloriddal hígítjuk. Az oldatot csapadék észleléséig hígítjuk éterrel. A szilárd anyagot összegyűjtjük, és 4 ml p-dioxánban átvisszük egy másik reakcióedénybe. A világossárga oldathoz 0,2 ml metil-jodidot adunk, és az oldatot környezeti hőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet vákuumban újra töményítjük, és azután visszaoldjuk 3 ml metanolban. 0,02 g ammónium-acetátot adunk hozzá, és a keveréket visszafolyatással 4 órán át melegítjük. A metanolt eltávolítjuk, és a maradékot hideg éterrel kezeljük. A nyert N-(4-benzamidino)-2-amino-etil-poli-etilén-glikol-monometil-éter-hid-rojodidsót összegyűjtjük.

11. példa



P0102516

**N-[4-(amino-imino-metil)-fenil-oxi]-acetil-2-amino-etil-
-polietilén-glikol-monometil-éter-hidrojodidsó**

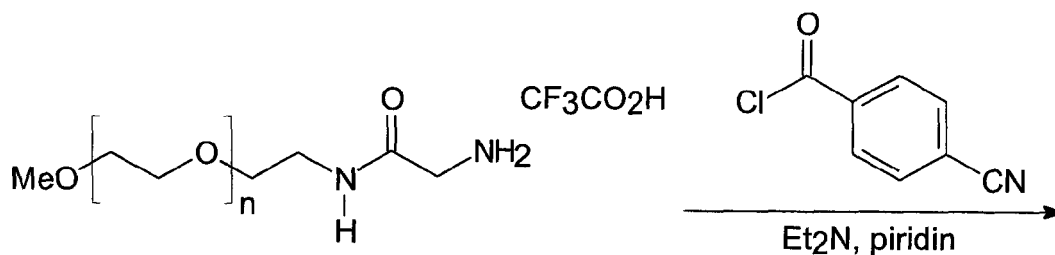
**A. N-bróm-acetil-2-amino-etil-polietilén-glikol-monometil-
-éter:** 0,4 g (0,08 mmol, $M_n \sim 5000$) 2-amino-etil-polietilén-gli-
kol-monometil-étert és 0,11 g (0,8 mmol) HOBt-t 3 ml metilén-di-
kloridban oldunk. 0,11 g (0,8 mmol) bróm-ecetsavat, majd 0,17 g
(0,8 mmol) DCC-t adunk hozzá. 0,5 ml NMP-t hozzáadunk és a keve-
réket egy órán át, környezeti hőmérsékleten keverjük. A keveré-
ket szűrjük, és a szűrletet hideg dietil-éterbe öntjük. A nyert
N-bróm-acetil-2-amino-etil-polietilén-glikol-monometil-étert ösz-
szegyűjtjük, és további tisztítás nélkül használjuk.

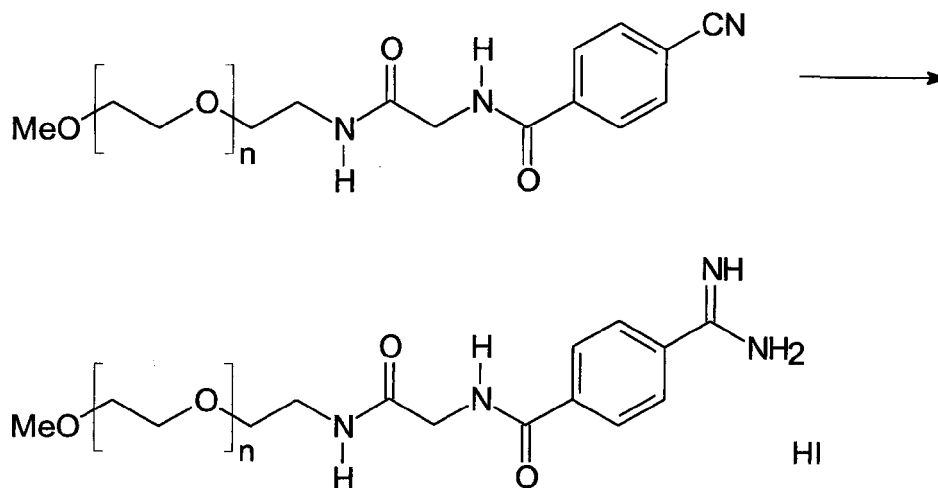
**B. N-(4-ciano-fenil-oxi)-acetil-2-amino-etil-polietilén-gli-
kol-monometil-éter:** az A műveletből származó terméket 0,003 g
(0,24 mmol) 4-ciano-fenollal egy reakcióedénybe tesszük, és a
keveréket 5 ml száraz DMF-ben oldjuk. 0,1 g (0,32 mmol) vízmen-
tes cézium-karbonátot adunk hozzá, és a keveréket környezeti hő-
mérsékleten 18 órán át keverjük. A zavaros oldatot szűrjük, és a
szűrletet vákuumban töményítjük. A nyert oldathoz étert adunk,
sárga csapadékot hozva létre, amelyet összegyűjtünk és éterrel
mosunk. A szilárd anyagot 2 ml metilén-dikloridban oldjuk és
szűrjük, azután éterbe öntjük. A nyert csapadékot összegyűjtjük
és 10%-os éteres izopropanollal, majd éterrel mossuk, és azután
szívással szárítjuk. A szilárd anyagot meleg etanolból átkristá-
lyosítjuk, az N-(4-ciano-fenil-oxi)-acetil-2-amino-etil-polietil-
én-glikol-monometil-étert piszkosfehér porként nyerjük.

**C. N-[4-(amino-imino-metil)-fenil-oxi]-acetil-2-amino-etil-
-polietilén-glikol-monometil-éter-hidrojodidsó:** 0,22 g (0,04 mmol)

B műveletből származó terméket 200 µl trietil-amin és 2,0 ml piridin elegyében oldunk. Az oldatot hidrogén-szulfid gázzal telítjük, és környezeti hőmérsékleten 18 órán át keverjük. Az oldatot argonnal átfúvatjuk, azután 1 ml metilén-dikloriddal hígítjuk. Az elegyet hideg dietil-éterbe öntjük, és a nyert csapadékot összegyűjtjük, éterrel mossuk és szívással szárítjuk. A szilárd anyagot 2 ml p-dioxánnal átvisszük egy másik reakcióedénybe, és 0,2 ml metil-jodidot adunk hozzá. Az elegyet 50°C-on 1,5 órán át argon alatt melegítjük. Az illó anyagokat vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 2 ml metanolban oldjuk. 0,02 g ammónium-acetátot adunk hozzá, és a keveréket visszafolyatással 3 órán át melegítjük, környezeti hőmérsékletre hűtjük, és egy éjszakán át keverjük. Az illó anyagokat vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 2 ml metilén-dikloriddal eldörzsöljük, szűrjük, és a szűrletet hideg dietil-éterbe öntjük. A nyert csapadékot összegyűjtjük és meleg etanolból átkristályosítjuk, az N-[4-(amino-imino-metil)-fenil-oxi]-acetyl-2-amino-etil-polietylénglikol-monometil-éter-hidrojodidsót fehér szilárd anyagként nyerjük.

12. példa





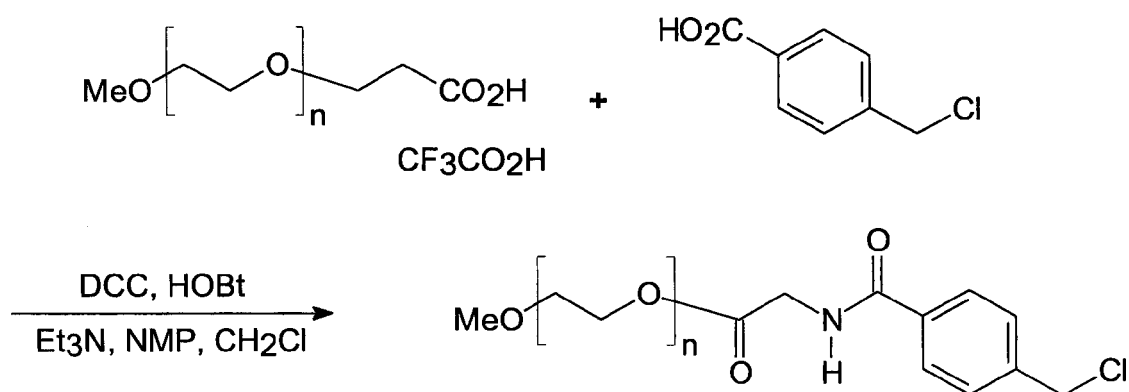
N-[4-(amino-imino-metil)-benzoil]-glicil-2-amino-etil-poli-etilén-glikol-monometil-éter-hidrojodidsó

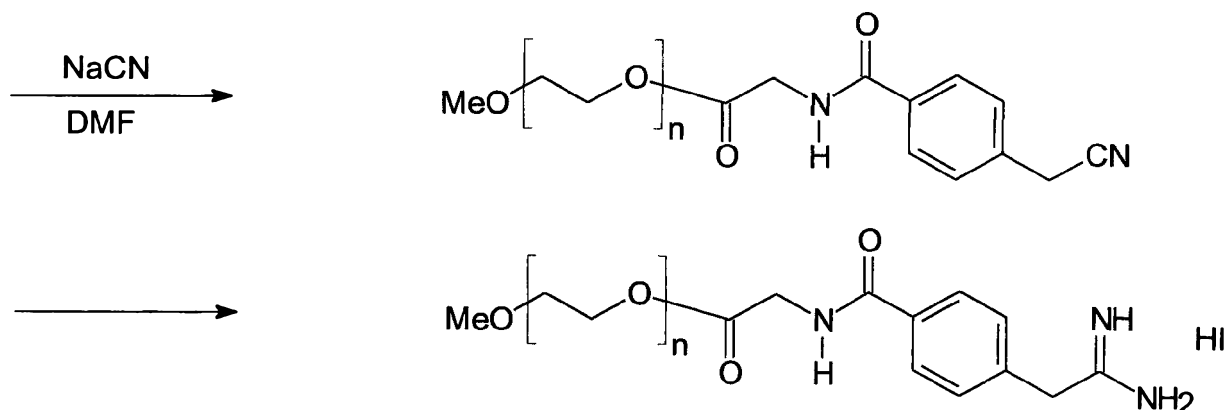
A. [N-(4-ciano-benzoil)-glicil]-2-amino-etil-poli-etilén-glikol-monometil-éter: 0,2 g (0,04 mmol, $M_n \sim 5000$) N-glicil-2-amino-etil-poli-etilén-glikol-monometil-éter-trifluor-acetátsót és 0,07 g (0,4 mmol) 4-ciano-benzoil-kloridot 2 ml piridinben és 0,2 ml trietil-aminban oldunk. Az oldatot 3 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten, és az illó anyagokat vákuumban eltávolítjuk. A maradékot metilén-dikloridban oldjuk, és hideg dietil-éterbe öntjük. A nyert csapadékot összegyűjtjük, éterrel mossuk és szívással szárítjuk. Az így nyert szilárd anyagot, az [N-(4-ciano-benzoil)-glicil]-2-amino-etil-poli-etilén-glikol-monometil-étert meleg etanolból átkristályosítjuk.

B. N-[4-(amino-imino-metil)-benzoil]-glicil-2-amino-etil-poli-etilén-glikol-monometil-éter-hidrojodidsó: 0,14 g (0,03 mmol) A műveletből származó terméket 200 μ l trietil-amin és 2,0 ml piridin elegyében oldunk. Az oldatot hidrogén-szulfid gázzal telítjük, és környezeti hőmérsékleten 18 órán át keverjük. A zöldesbarna oldatot argonnal átfúvatjuk, és azután 1 ml metilén-

-dikloriddal hígítjuk. Az elegyet hideg dietil-éterbe öntjük, és a nyert csapadékot összegyűjtjük, éterrel mossuk és szívással szárítjuk. A szilárd anyagot 2 ml p-dioxánnal átvisszük egy reakcióedénybe, és 0,2 ml metil-jodidot adunk hozzá. Az elegyet 50°C-on 1 órán át argon alatt melegítjük. Az illó anyagokat vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 2 ml metanolban oldjuk. 0,013 g (0,17 mmol) ammónium-acetátot adunk hozzá, és a keveréket visszafolyatással 3 órán át melegítjük argon alatt, környezeti hőmérsékletre hűtjük, és egy éjszakán át keverjük. Az illó anyagokat vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 2 ml metilén-dikloriddal eldörzsöljük, szűrjük, és a szűrletet hideg dietil-éterbe öntjük. A nyert csapadékot összegyűjtjük és meleg etanolból átkristályosítjuk, az {N-[4-(amino-imino-metil)-benzoil]-glicil}-2-amino-etil-poli-etilén-glikol-monometil-éter-hidrojo-didsót fehér szilárd anyagként nyerjük.

13. példa





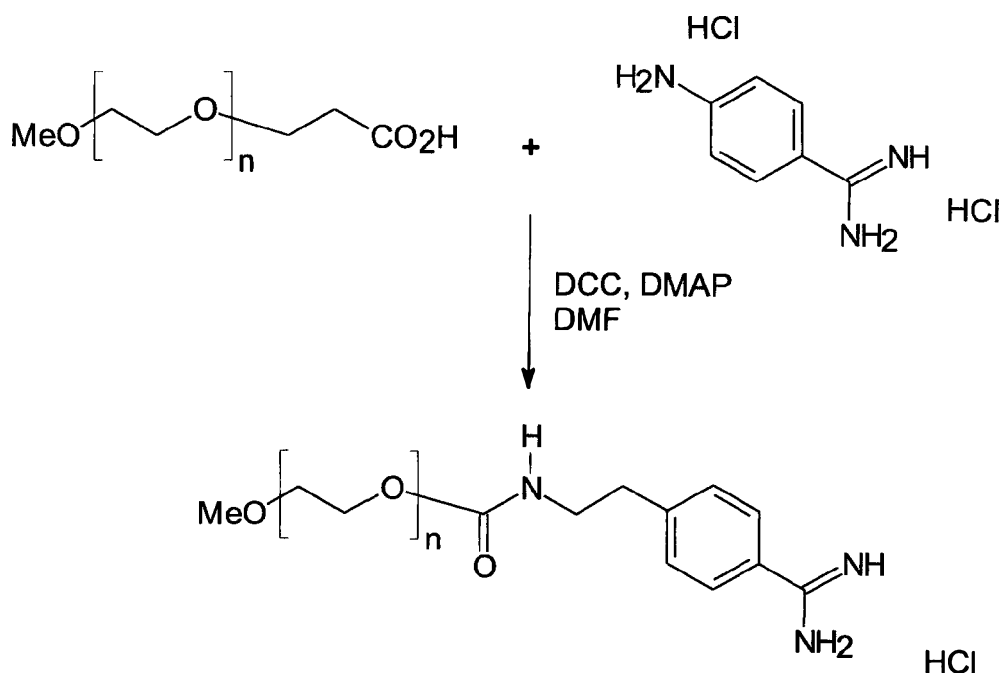
N-[4-(2-amino-2-imino-etil)-benzoil]-glicil-polietilén-glikol-monometil-éter-hidrojodidsó

A. N-(4-klór-metil-benzoil)-glicil-polietilén-glikol-monometil-éter: 0,2 g (0,04 mmol) glicil-polietilén-glikol-monometil-éter-trifluor-acetátsót, 0,027 g (0,2 mmol) HOBT-t és 0,034 g (0,2 mmol) 4-klór-metil-benzoésavat 2 ml metilén-dikloridban és 1 ml NMP-ben oldunk. 0,04 g (0,2 mmol) DCC-t és 5,5 μ l trietil-amint adunk hozzá, és a keveréket környezeti hőmérsékleten 18 órán át keverjük. Az oldatot szűrjük, és a szűrletet éterbe öntjük. A nyert csapadékot összegyűjtjük, izopropanol/éter eleggyel (1:1 térfogat/térfogat arány) mossuk, éterrel mossuk és szívással szárítjuk, az N-(4-klór-metil-benzoil)-glicil-polietilén-glikol-monometil-étert fehér szilárd anyagként kapjuk meg.

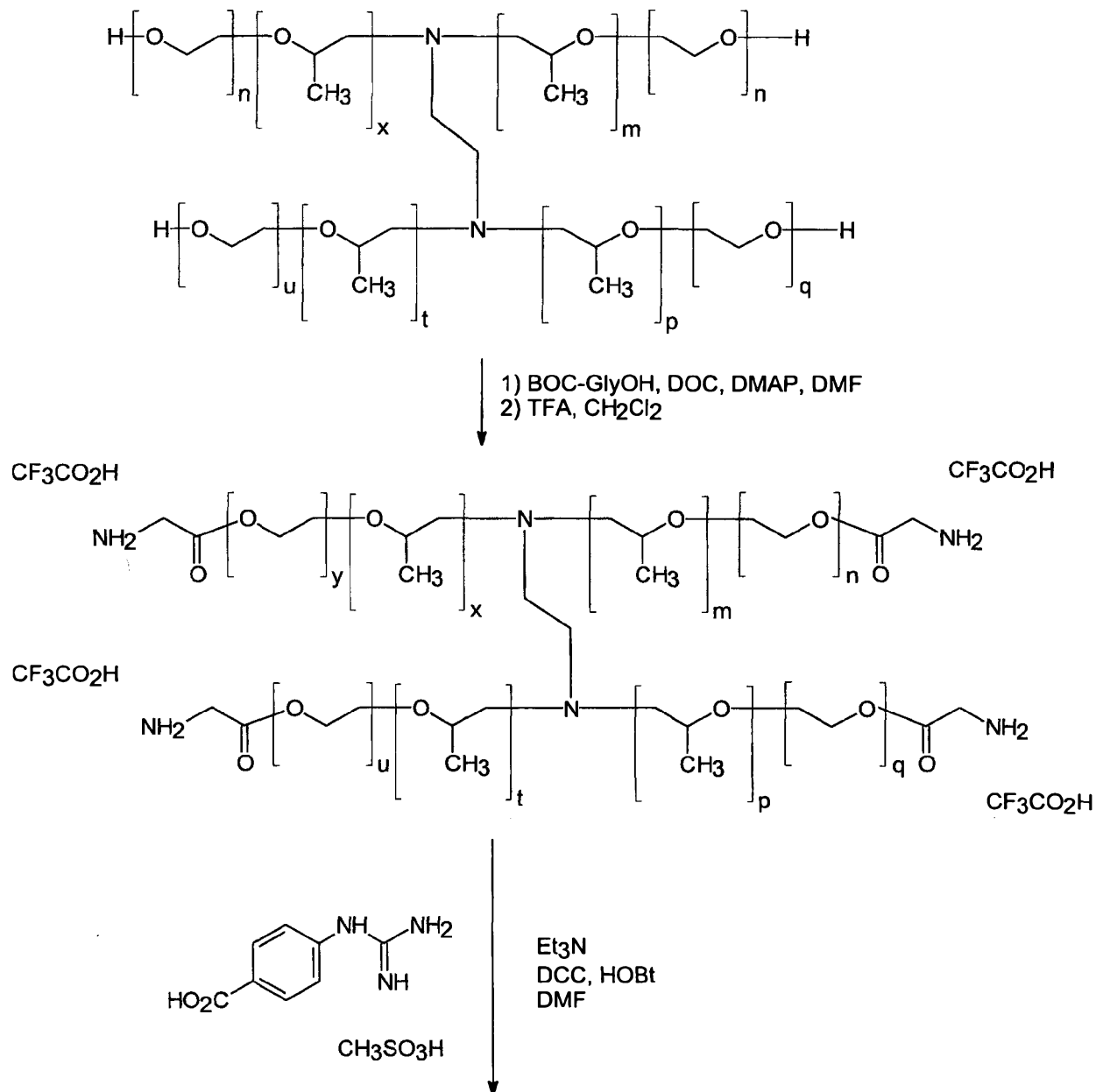
B. N-(4-ciano-metil-benzoil)-glicil-polietilén-glikol-monometil-éter: 0,16 g (0,032 mmol) A műveletből nyert terméket 5 ml DMF-ben oldunk. Ehhez hozzáadunk 0,016 g (0,32 mmol) nátrium-cianidot, és az elegyet két órán át 50°C-on melegítjük. A hőmérsékletet 30 percre 100°C-ra emeljük. A reakcióelegyet környezeti hőmérsékletre hagyjuk hűlni, és 18 órán át keverjük. Az elegyet 2 ml metilén-dikloriddal hígítjuk és szűrjük. A szűrletet hideg

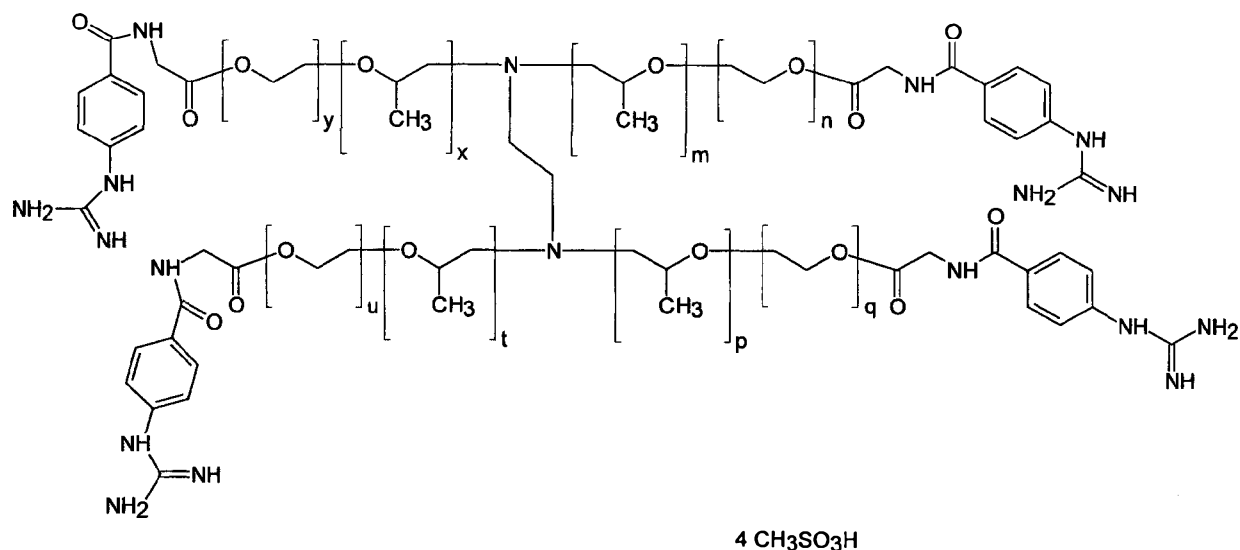
éterbe öntjük és éterrel, izopropanol/éter (1:1 térfogat:térfogat), majd éterrel mossuk, és szívással szárítjuk, az N-(4-ciano-metil-benzoil)-glicil-polietylénglikol-monometil-étert szilárd anyagként nyerjük.

C. N-[4-(2-amino-2-imino-etil)-benzoil]-glicil-polietylénglikol-monometil-éter-hidrojodidsó: 0,15 g (0,03 mmol) B műveletből származó terméket 200 µl trietil-amin és 2,0 ml piridin elegyében oldunk. Az oldatot hidrogén-szulfid gázzal telítjük, és környezeti hőmérsékleten 18 órán át keverjük. Az oldatot argonnal átfúvatjuk, és azután 1 ml metilén-dikloriddal hígítjuk. Az elegyet hideg éterbe öntjük, és a nyert csapadékot összegyűjtjük, éterrel mossuk és szívással szárítjuk. A szilárd anyagot 2 ml p-dioxánnal átvisszük egy reakcióedénybe, és azután 0,2 ml metil-jodidot adunk hozzá. Az elegyet 50°C-on 1 órán át argon alatt melegítjük. Az illó anyagokat vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 2 ml metanolban oldjuk. 0,014 g (0,18 mmol) ammónium-acetátot adunk hozzá, és a keveréket visszafolyatással 3 órán át melegítjük argon alatt, környezeti hőmérsékletre hűtjük, és egy éjszakán át keverjük. Az illó anyagokat vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 2 ml metilén-dikloriddal eldörzsöljük, szűrjük, és a szűrletet hideg éterbe öntjük. A nyert csapadékot összegyűjtjük és meleg etanolból átkristályosítjuk, az N-[4-(2-amino-2-imino-etil)-benzoil]-glicil-polietylénglikol-monometil-éter-hidrojodidsót szilárd anyagként nyerjük.

14. példa

0,18 g (0,033 mmol) polietilén-glikol-3-propionsav-monometil-
-étert felvesszünk 15 ml DMF-ben. 0,08 g (0,33 mmol) p-amino-
-benzamidint, 0,04 g (0,33 mmol) DMAP-t és 0,08 g (0,33 mmol)
DCC-t hozzáadunk, és a reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten
egy éjszakán át keverjük. A keveréket szűrjük, és a szűrletet
csapadék képzésére éterrel hígítjuk. A szilárd anyagot össze-
gyűjtjük és éterrel (3x) mossuk egy higroszkópos szilárd anyag
előállításához, amelyet por nyéréséhez liofilizálunk.

15. példa



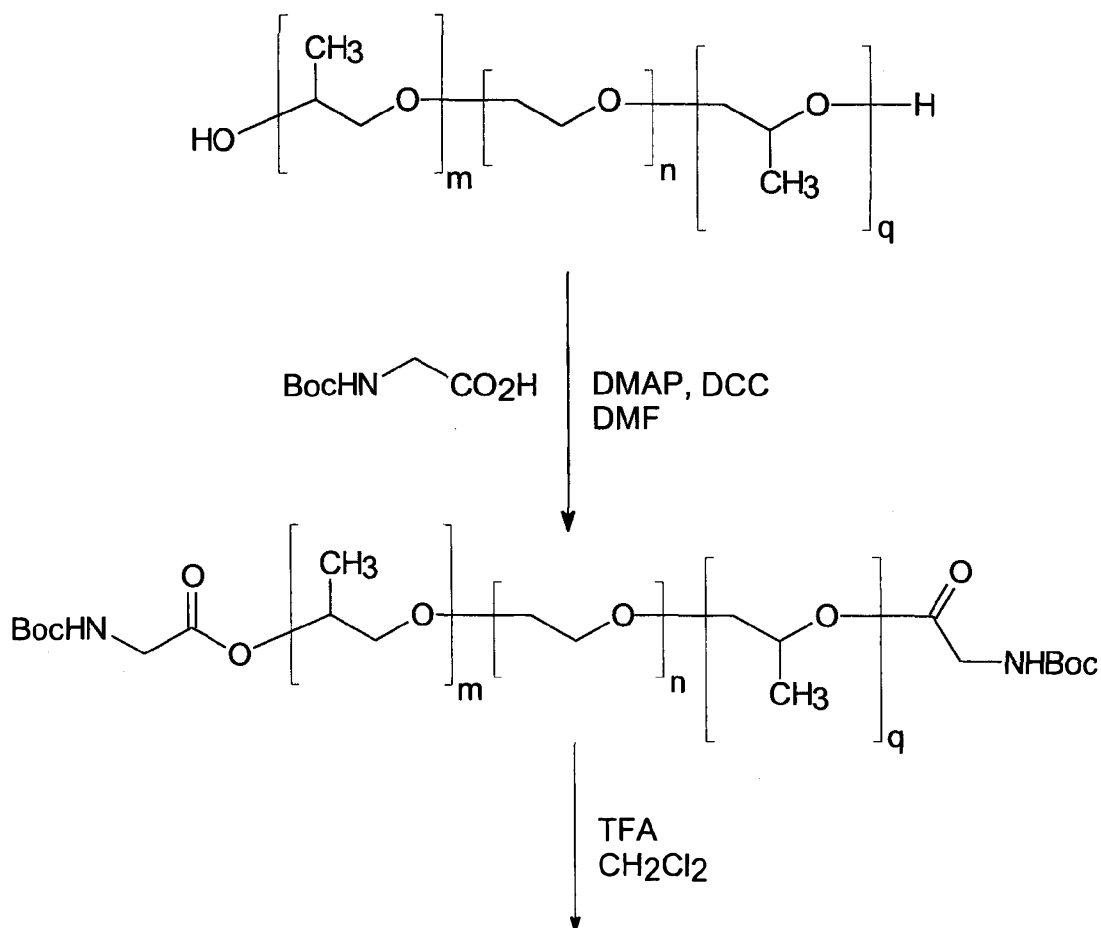
A. 1 g (0,04 mmol, $M_n = 25000$ D) Tetronic 908®-t (BASF), egy propilén-oxidnak etilén-diaminnal való reakciójából, azt követően etilén-oxiddal való reakciójából formált 4-karú, csillag poli(alkilén-oxid) kopolimert 0,28 g (1,6 mmol) N-(terc-butoxi-karbonil)-glicinnel és 0,02 g (0,16 mmol) DMAP-vel bemérünk egy reakcióedénybe. A keveréket 15 ml DMF-ben oldjuk, és 0,33 g (1,6 mmol) DCC-t adunk hozzá. Környezeti hőmérsékleten végzett 24 órás keverés után a keveréket szűrjük, és a szűrletet hideg éterbe öntjük. A nyert csapadékot összegyűjtjük egy szűrőtölcséren, és éterrel mossuk.

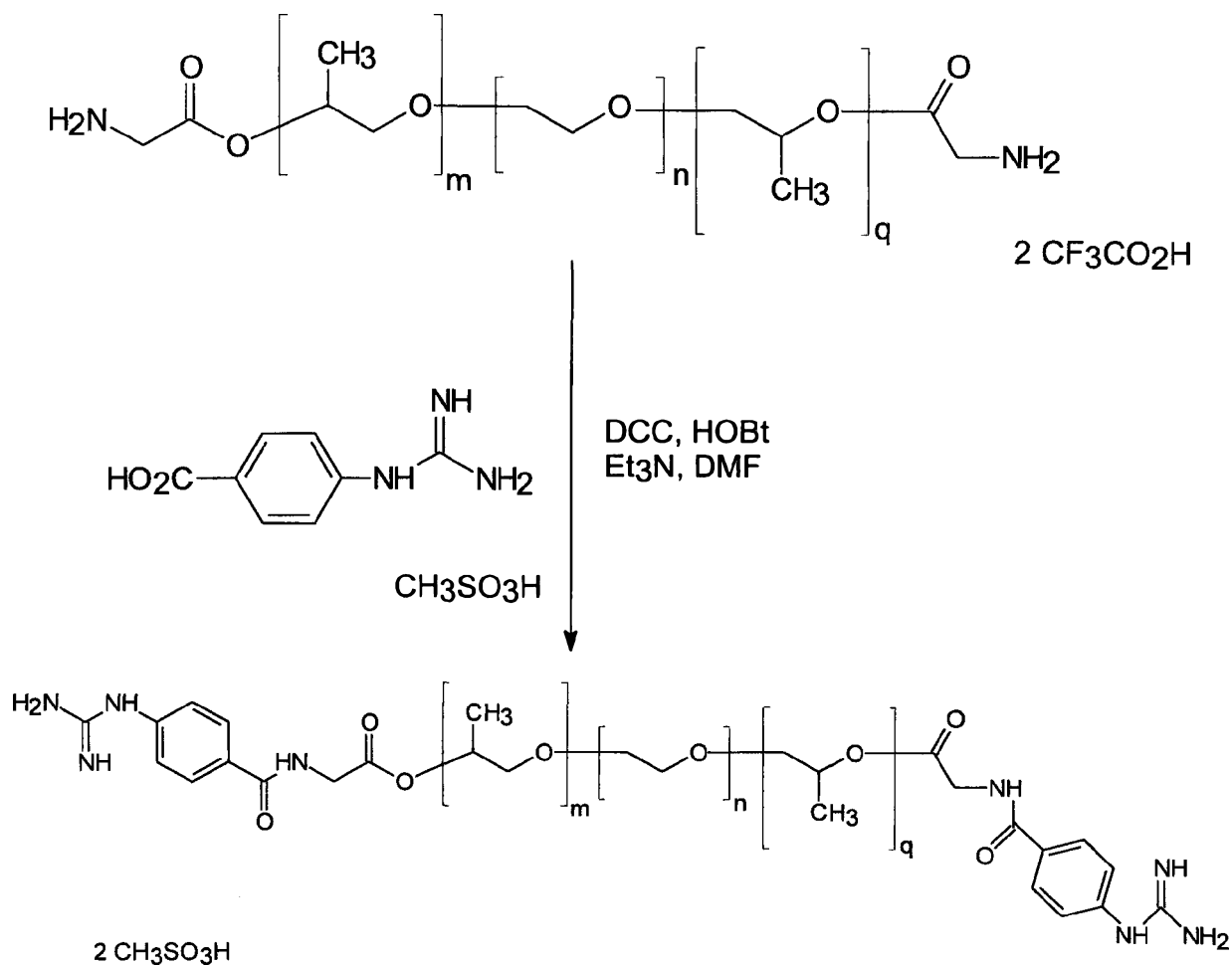
B. Az A műveletből származó terméket 20 ml metilén-dikloridban oldjuk, és 15 ml trifluor-ecetsavval környezeti hőmérsékleten egy órán át kezeljük. Az oldatot hideg éterbe öntjük, és a nyert csapadékot egy szűrőtölcséren összegyűjtjük, éterrel mossuk és szívással szárítjuk.

C. 0,79 g (0,03 mmol) B műveletből származó terméket 0,18 g (0,63 mmol) 4-guanidino-benzoészav-metánszulfonátsóval és 0,09 g (0,64 mmol) 1-hidroxibenzotriazol-hidráttal (HOBt) egy reakció-

edénybe helyezzük. A keveréket 10 ml DMF-ben oldjuk, és 0,1 ml trietil-amint adunk hozzá. A szilárd anyagok feloldódása után 0,13 g (0,63 mmol) DCC-t adunk hozzá, és a reakcióelegyet egy éjszakán át, környezeti hőmérsékleten keverjük. A reakciókeveréket szűrjük, és a szűrletet hideg éterbe öntjük. A nyert csapadékot összegyűjtjük, éterrel mossuk és meleg etanolból átkristályosítjuk, az igényelt terméket piszkosfehér porként nyerjük.

16. példa





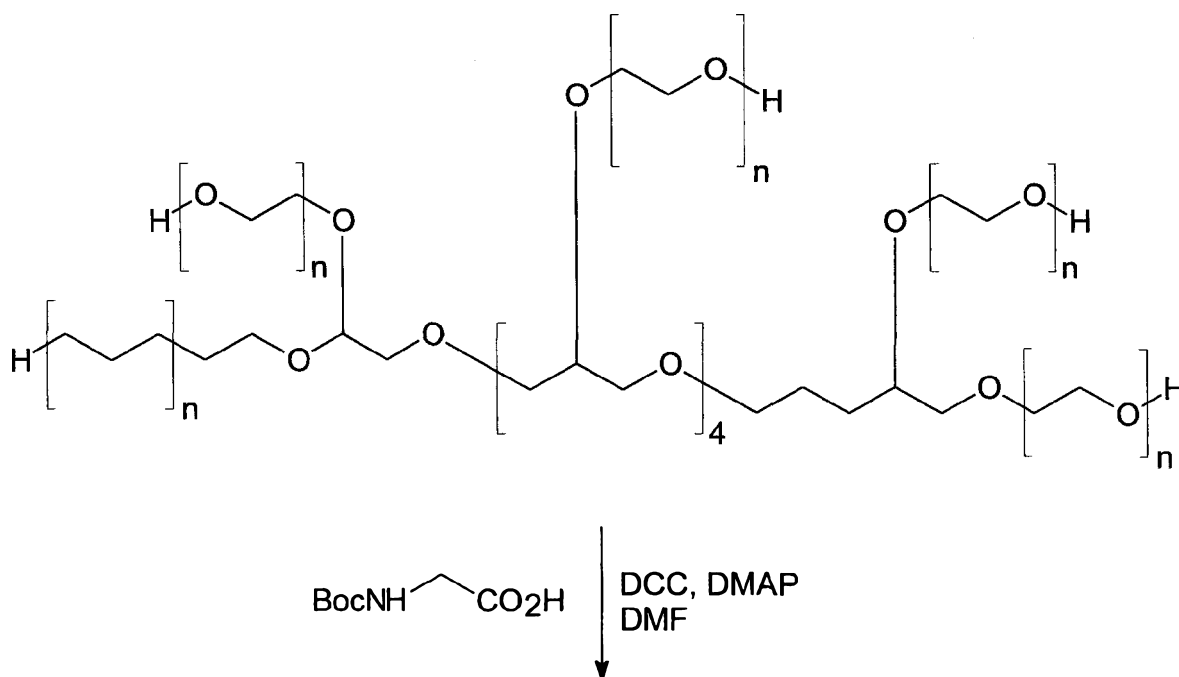
1 g (0,22 mmol, $M_n \sim 4550$) Pluronic® 10-R8-at (BASF) 0,77 g (4,4 mmol) N-(terc-butoxi-karbonil)-glicinnel (Boc-glicin) és 0,08 g (0,7 mmol) DMAP-vel egy reakcióedénybe helyezünk. A szilárd anyagokat száraz DMF-ben oldjuk, és 0,91 g (4,4 mmol) DCC-t adunk hozzá, és a reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük környezeti hőmérsékleten. A nyert keveréket szűrjük, és a szűrletet 200 ml 1:1 térfogatarányú dietil-éter/pentán elegybe öntjük. A nyert csapadékot egy zsugorított üvegszűrőn összegyűjtjük, további pentánnal mossuk, szívással szárítjuk és további tisztítás nélkül használjuk.

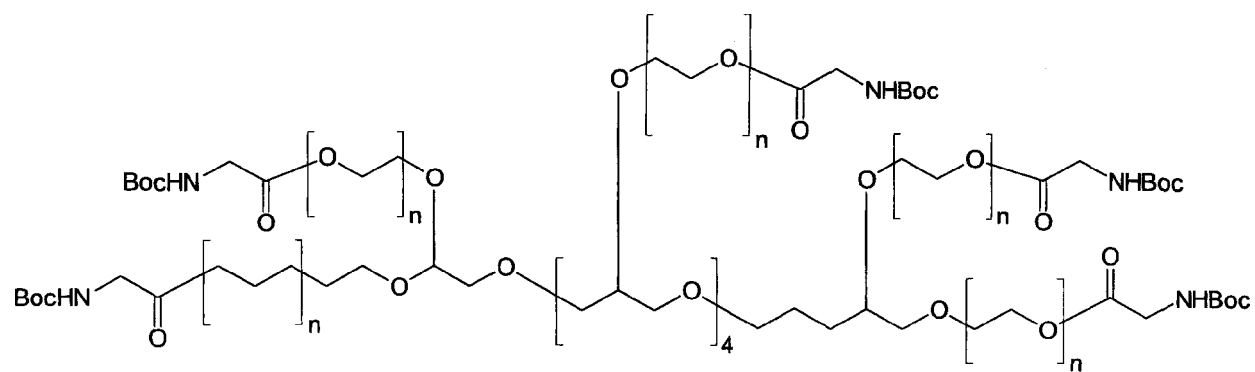
B. 0,75 g (0,16 mmol) A műveletből származó terméket 10 ml metilén-dikloridban oldunk. 10 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá, és az oldatot egy órán át keverjük környezeti hőmérsékleten. Az

oldatot 200 ml 1:1 térfogatarányú dietil-éter/pentán elegybe öntjük, fehér csapadék előállításához, amelyet egy zsugorított üveg-szűrőn összegyűjtünk, pentánnal mosunk és szívással szárítunk.

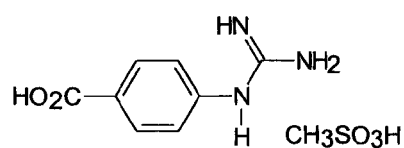
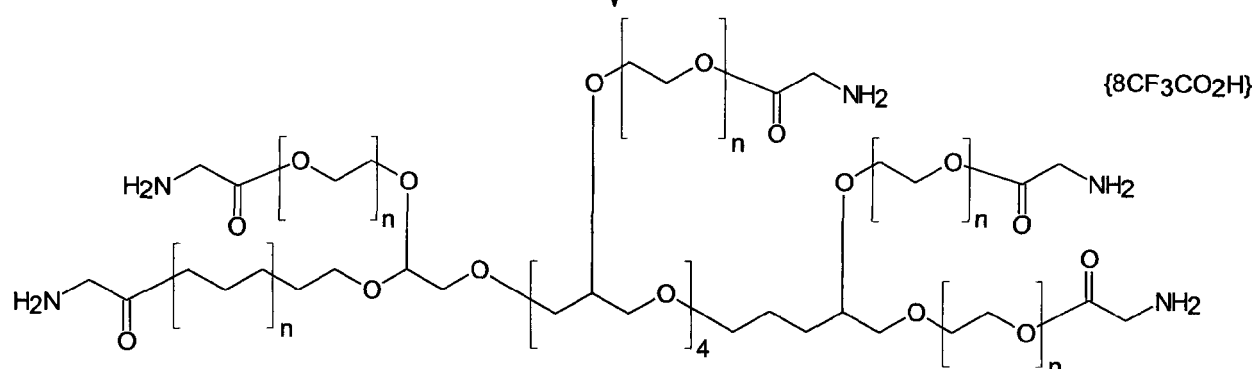
c. 0,5 g (0,11 mmol) B műveletből származó terméket 0,3 g (2,2 mmol) HOBt-vel, 0,61 g (2,2 mmol) 4-guanidino-benzoészav-metánszulfonátsóval egy reakcióedénybe helyezünk, és a keveréket száraz DMF-ben oldjuk. 0,45 g (2,2 mmol) DCC-t adunk hozzá, és a reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük környezeti hőmérsékleten. A nyert keveréket szűrjük, és a szűrletet 200 ml 1:1 térfogatarányú dietil-éter/pentán elegybe öntjük. A nyert csapadékot egy zsugorított üveg-szűrőn összegyűjtjük, meleg etanolban oldjuk, és fehér csapadék képzéséhez 0°C-ra hűtjük. Ezt összegyűjtjük, pentánnal mossuk, és szívással szárítjuk.

17. példa

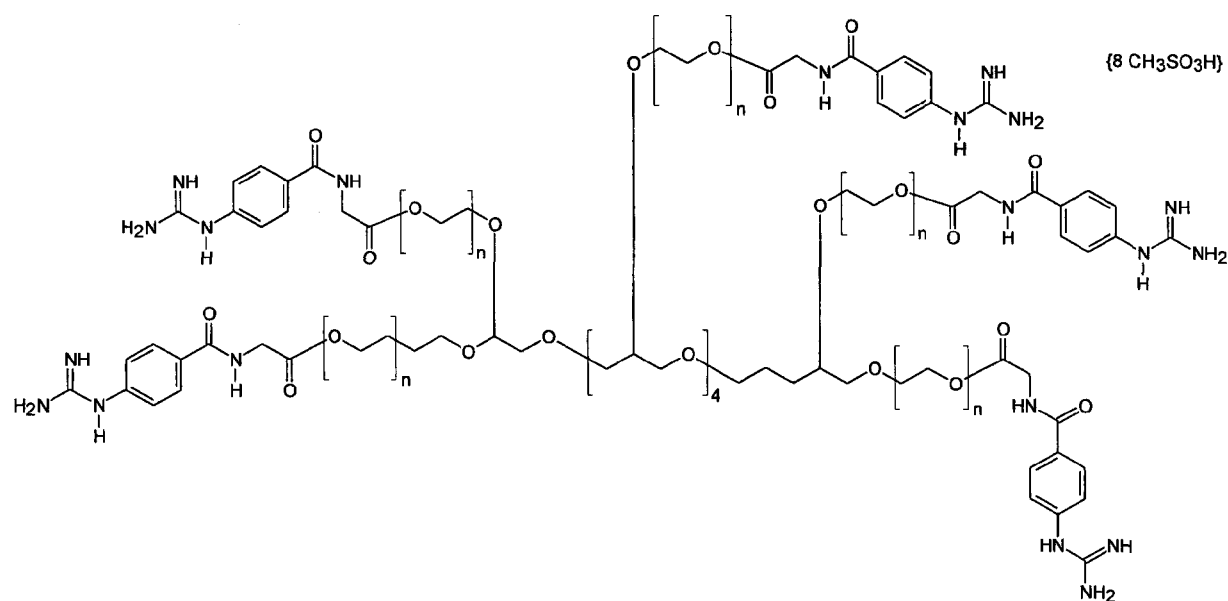




TFA
CH₂Cl₂



DCC, HOBT
Et₃N, DMF



A. 1,0 g (0,1 mmol, $M_n \sim 10000$) elágazó polietilénglikol polimert, 0,7 g (4,0 mmol) N-(terc-butoxi-karbonil)-glicint (Boc-glicin) és 0,49 g (4,0 mmol) DMAP-t egyesítünk, és DMF-ben oldunk. 0,83 g (4,0 mmol) DCC-t adunk hozzá, és a reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten 18 órán át keverjük argon alatt. A reakciókeveréket szűrjük, és a szűrletet hideg éterrel hígítjuk az okta-N-(terc-butoxi-karbonil)-glicil-polietilénglikol csillag polimer fehér csapadékának megjelenéséig. A szilárd anyagot összegyűjtjük és szárítjuk.

B. Az A műveletből nyert terméket 10 ml 50%-os metilén-dikloridban oldjuk, és környezeti hőmérsékleten 3 órán át keverjük. A reakcióoldatot hideg éterrel hígítjuk az okta-glicil-polietilénglikol csillag polimer csapadékának megjelenéséig. A terméket trifluor-acetátsóként szűréssel összegyűjtjük.

C. 0,5 g (0,05 mmol) B műveletből származó terméket, 1,1 g (4,0 mmol) 4-guanidino-benzoészav-metánszulfonátsót és 0,54 g (4,0 mmol) HOBt-t 25 ml DMF-ben oldunk. A reakcióoldathoz hozzáadunk 0,83 g (4,0 mmol) DCC-t, és az oldatot környezeti hőmérsékleten 18 órán át keverjük. A reakciókeveréket szűrjük, és a szűrletet hideg éterrel hígítjuk az igényelt termék kinyeréséhez, amelyet egy zsugorított üvegszűrőn összegyűjtünk, éterrel mosunk és szárítunk.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazási eljárásai

A találmány szerinti vegyületek, készítmények és eljárások az egészségügyi, bőr-, haj-, szépség- és személyi ápolási felhasználásoknál széles körben alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületeket, készítményeket és eljárásokat ezenkívül alkalmaz-

hatjuk olyan mosási és tisztítási célokra, keményfelület tisztításra, gyepre és kertben, és bevonási felhasználásoknál, amelyeknél az enzimgátlás előnyöket biztosíthat a fogyasztónak. Azoknak a körülményeknek nem korlátozó példái, amelyekre a találmány szerinti vegyületeket és készítményeket alkalmazhatjuk, a pelenkakiütés, pattanás, periodontális betegség és elhízottság, de nem korlátozódnak ezekre. A vegyületeket fogamzásgátló (megelőző) anyagokként és gyógyszerhordozó rendszerekként is alkalmazhatjuk. A vegyületek enzimek inhibitorai, beleértve a lipázokat, szerin-proteázokat, fémproteázokat, cisztein-proteázokat és aszpartil-proteázokat, de nem korlátozódnak ezekre. Ezek az enzimek még pontosabban például a lipáz, karboxi-peptidáz A, kimotripszin, elasztáz, tripszin és leucin-aminopeptidáz. A következő vegyület, készítmény és eljárás példák nem korlátozzák a találmányt, de a szakember számára útmutatásul szolgálnak a találmány szerinti vegyületek, készítmények és eljárások alkalmazásához.

Egy enzim inhibitor egy bizonyos enzimre vonatkozó specifikuságának meghatározása a szakember szakértelmén belül található. Az enzimek gátlásának meghatározására alkalmazott megfelelő vizsgálatok – mind *in vitro*, mind *in vivo* vizsgálatok – jól ismertek és a szakirodalomban megtalálhatók. A találmány szerinti vegyületeket szűrhetjük például izolált lipázzal, karboxi-peptidáz A-val, kimotripszinnel, elasztázzal, tripszinnel és leucin-aminopeptidázzal szemben. További útmutatásul a következő vizsgálati példákat hozzuk fel a vegyületeknek enzimekkel, különösen proteolitikus és lipolitikus enzimekkel szembeni gátló aktivitásának mérésére.

A példa

Bélsár proteáz gátlási vizsgálat

Szemléltetésül, bélsár proteázt gátló vegyületek aktivitásának meghatározására a találmány szerinti vegyületeket proteáz aktivitásra egy standard enzim vizsgálatban a következőképpen vizsgálhatjuk:

A csecsemő bélsarat úgy gyűjtjük össze, hogy vizelettől és szennyeződéstől mentes legyen, és vízzel összekeverjük tömeg szerinti keverék (például 1:4 tömegarány) nyeréséhez. Ezt a keveréket azután homogén szuszpenzió nyeréséhez homogenizálással vagy ultrahanggal összekeverjük. A bélsarat azután reakció-pufferrel hígítjuk a következőkben leírtak szerint, olyan bélsár koncentráció nyeréséhez, amely egy proteázos szubsztráthoz adva a szubsztrátot 5-60 perc alatt hidrolizálja. Ilyen eljárás alkalmazásával például meghatározhatjuk a bélsár tripszin aktivitást 8,2 pH értéken, 0,3 mM vizsgálandó készítményt tartalmazó, 20 mM kalcium-kloridos 50 mM Trisz-sósav pufferben; a bélsár kimotripszin aktivitást 7,6 pH értéken, 0,05 mM vizsgálandó készítményt tartalmazó, 20 mM kalcium-kloridos 50 mM Trisz-sósav pufferben; és bélsár leucin-amino-peptidáz aktivitást a vizsgálandó készítményt tartalmazó 50 mM-os nátrium-foszfát-ban 7,2 pH értéken. A készítmények hatékonyságának vizsgálatára az egyes feltételezett inhibitor készítmények különböző koncentrációit egyazonos bélsár tartalmú reakció-pufferekbe helyezünk, és az enzimaktivitás gátlást mérjük. Az előnyös találmány szerinti vegyületek 100 μ M vagy kisebb IC_{50} értékű vegyületek. A vegyületek még előnyösebben 100 μ M vagy kisebb IC_{50} - IC_{90} értékűek és legelőnyösebben IC_{80} - IC_{90} értékűek.

B példa***In vitro* vizsgálat az IL-1 α termelés gátlására**

A következőképpen végzünk egy *in vitro* eljárást, amely a találmány szerinti vegyületeknek, a bőrnek a bélsárra és bélsár enzimekre való gyulladást megelőző reagálásának megakadályozásában való hatékonyságának meghatározására szolgál:

Humán keratinocitákat nyerünk felhámshólyagból, és nylon hálófelületet tartalmazó műanyag szaporító edényekben tenyésztjük teljes elfolyósodásig. A hálófelületet azután a folyadék/levegő határfelületre emeljük a differenciálódás és az *in vivo* található többrétegű szerves rétegekhez – beleértve egy jól definiált stratum corneum záró réteget (határoló réteget) – hasonlóképpen képződésének elősegítése céljából. Alkalmazhatunk bármilyen tenyésztőrendszert, amely elősegíti a keratinociták szaporodását és differenciálódását, ahogyan közöljük. A találmányban való alkalmazásra megfelelő, kereskedelemben kapható sejtkultúra rendszer az Epiderm[®] (Mat Tek Corporation).

A csecsemő bélsarat úgy gyűjtjük össze, hogy mentes legyen vizelet szennyezéstől, és foszfáttal puffertelt sóoldattal hígítjuk (PBS) (pH érték 7,2-7,4 közötti). A keveréket azután homogenizátorral vagy ultrahanggal összekeverjük, homogén szuszpenzió nyelésére. A bélsár enzim aktivitás következtében való IL-1 α termelés vizsgálatához a homogenizált anyag alikvot részét PBS-tal hígítjuk, és egy szaporító edényben levő kontroll kultúra felületére helyezzük. Az IL-1 α termelésnek a proteáz aktivitás következtében való gátlásának vizsgálatához egy feltételezett proteáz inhibitor előre meghatározott mennyiségét a vizsgálati

kultúra felületére helyezést megelőzően hozzáadjuk egy egyébként azonosan hígított homogenizált alikvot részhez. A kultúrákat szabályozott atmoszférában inkubáljuk. Kiválasztott időpontokban a kontroll kultúrákat és az inhibitorral kezelt vizsgálati kultúrákat és az alul található táptalajt learatjuk. A szaporító táptalajt ismert eljárásokkal vizsgáljuk IL-1 α jelenlétére. IL-1 α -ra például megfelelő vizsgálat egy enzimesen kötött immuno-abszorbens eljárás a kereskedelemben Quantikine®-ként kapható az R & D Systems-től.

Az IL-1 α termelésnek a proteáz inhibitor jelenléte következtében végbemenő százalékos csökkenését a következőképpen számítjuk:

$$\% \text{-os csökkenés} = \frac{\text{IL-1}\alpha \text{ a kontroll kultúrákból} - \text{IL-1}\alpha \text{ a vizsgálati kultúrákból}}{\text{IL-1}\alpha \text{ a kontroll kultúrákból}} \times 100\%$$

A találmány szerinti vegyületek alkalmazása abszorbens cikkekben

A találmány szerinti vegyületeket például alkalmazhatjuk olyan állapotok megelőzésére és kezelésére, mint gyulladás, irritáció és/vagy például a pelenkakiütéssel társuló bőrkárosodás.

A találmány szerinti vegyületeket abszorbens cikkek hordozhatják. A leírás szerinti értelemben az „abszorbens cikk” kifejezés testváladékokat abszorbeáló és megtartó eszköznek felel meg. Abszorbens cikkek például a női higiéniai ruházat, például egészségügyi betétek, nadrágbélések és tamponok, pelenkák, inkontinencia betétek, pelenka tartók, betétes nadrágok és hasonlóak.

A találmány szerinti vegyületeket előnyösen egy pelenkából biztosítjuk. A leírás szerinti értelemben a „pelenka” kifejezés egy általában csecsemők és inkontinens személyek által a viselő

alsóteste körül viselt abszorbens cikket jelent. Más szavakkal a „pelenka” kifejezés csecsemő pelenkákat, betétes nadrágokat, inkontinencia betéteket és hasonlókat jelent.

A találmányban való alkalmazásra megfelelő készítményeket például az U.S.P. 08/926,532 és 08/926,533 sorozatszámú; U.S.P. 5,609,587, U.S.P. 5,635,191 és U.S.P. 5,643,588 számú szabadalmi leírásokban közölnek.

Egy előnyös megvalósításban a találmány szerinti készítmények egy találmány szerinti vegyületet és egy bőrápoló hordozóanyagot („hordozót”) tartalmaznak. Egy vegyület hatékony koncentrációjának a viselő bőréhez szállítási feladatán kívül a vegyületet tartalmazó készítmény például a bélsárnak bőrhöz tapadását csökkentő, bőr-bélsár korlát funkciót biztosító vagy a bőrnek egyéb terápiás előnyöket (például javítja a bőr puhaságát, fenntartja vagy javítja a bőr egészségét) nyújtó és hasonló alkotórészeket tartalmazhat.

A vegyületeket az abszorbens cikkekbe beletehetjük tisztán, például száraz por vagy szemcse formájában, vagy vizes alapú gyógyászatilag és dermatológiailag elfogadható készítmény formájában. A „vizes”-en bármilyen hidrofil hordozót értünk, beleértve a vizet, alkoholokat, polimer hidrogéleket, gyenge bázisokat, fémsókat és/vagy hasonlókat tartalmazókat, amelyek nem zavarják bármilyen jelentős mértékben a vegyület gátló aktivitását, de nem korlátozódnak ezekre. A vegyületeket egy hidrofób készítménybe beletehetjük víz-az-olajban emulzióként és/vagy egy olaj-a-vízben emulzió vizes komponenseként is. A készítmény előnyösen nem pH érték pufferelt, és bár a vegyület/készítmény pH ér-

téke az abszorbeálókban szándékolt helytől függően körülbelül 3,5-9,5 közötti, előnyös, ha a bőrrel való közvetlen érintkezésre tervezett vegyület/készítmény kezdeti pH értéke 3,5-nél nem kisebb és körülbelül 7,5-nél nem nagyobb, és még előnyösebben körülbelül 6,8-7,4 közötti.

A találmány szerinti készítmények egy találmány szerinti vegyület biztonságos és hatékony mennyiségét tartalmazzák, amikor azt egy abszorbens cikkből biztosítjuk. Amikor egy abszorbens cikkből biztosítjuk, a találmány szerinti készítmények előnyösen körülbelül 0,01-20 tömeg%, még előnyösebben körülbelül 1,0-10 tömeg% és legelőnyösebben körülbelül 10 tömeg% találmány szerinti vegyületet tartalmaznak.

Felismertük, hogy bőrápoló hordozóanyagokat tartalmazó számos anyag alkalmazható a találmány szerinti bőrhöz szállított készítményekben, amelyeket biztonságos és hatékony bőrápoló szereknek tartunk, és a találmányban való alkalmazáshoz logikus anyagok. Ilyen anyagokat az U.S. Federal Food and Drug Administration's (FDA) Tentative Final Monograph on Skin Protectant Drug Products for Over-the-Counter Human Use (21 C.F.R. § 347) által I. kategóriájú hatóanyagként definiált anyagok, amelyek jelenleg: allantoin, alumínium-hidroxid gél, kalamín, kakaóvaj, dimetikon, csukamájolaj (kombináltan), glicerin, kaolin, petrolátum, lanolin, ásványolaj, cápamáj-olaj, fehér petrolátum, talkum, aktuális keményítő, cink-acetát, cink-karbonát, cink-oxid és hasonló. Egyéb esetlegesen alkalmazható anyagok az FDA (21 C.F.R. § 347) által III. kategóriájú hatóanyagként definiált anyagok, amelyek jelenleg: élő élesztősejt származékok, aldioxa,

alumínium-acetát, mikropórusos cellulóz, kolekalciferol, kolloid zabliszt, cisztein-hidroklorid, dexpantenol, perui balzsam-olaj, fehérje hidrolizátumok, racém metionin, nátrium-bikarbonát, A vitamin és hasonlók.

Az FDA monográfiában található sok bőrápoló alkotórészt alkalmaznak jelenleg a kereskedelemben kapható bőrápoló termékekben, például az A és D[®] kenőcsben, a Vaseline[®] Petroleum Jellyben, Densitin[®] pelenkakiütés kenőcsben és a Daily Care[®] kenőcsben, a Gold Bond[®] gyógyító babahintőporban, Aquaphor[®] sebkenőcsben, Baby Magic[®] babaoldatban és a Johnson's Ultra Sensitive[®] babakrémben. Ezen a kereskedelmi termékek bármelyikébe, mint találmány szerinti készítményekbe beletehetjük a találmány szerinti vegyületek hatékony koncentrációját, és abszorbens cikkekben vagy közvetlenül a bőrre alkalmazhatjuk azokat.

A viselő bőrre a találmány szerinti vegyületek átvitelére alkalmazható bőrápoló készítmények előnyösen – bár nem szükségszerűen – olyan olvadási profillal rendelkeznek, hogy viszonylag rögzítettek és szobahőmérsékleten a cikk viselővel érintkező felületén helyezkednek el, ahogyan a következőkben a leírásban tárgyaljuk, testhőmérsékleten gyorsan átvihetők a viselőre, és mégsem teljesen folyékonyak szélsőséges tárolási körülmények között. A készítmények előnyösen könnyen átvihetők a bőrre rendes érintkezés útján, a viselő mozgásával és/vagy a testmeleggel. Mivel a készítmény előnyösen lényegében rögzített a cikk viselővel érintkező felületén, a készítménynek viszonylag kis mennyisége szükséges az igényelt bőrápolási előnyök kölcsönzéséhez.

Egy előnyös megvalósításban a találmányban alkalmazható bőr-

ápoló készítmények olajos oldatok vagy víz-az-olajban emulziók. Maga a bőrápoló készítmény azonban környezeti hőmérsékleteken szilárd anyag (azaz a vizes fázis egy szilárd hidrofób fázisba zárt) vagy gyakrabban félig szilárd. „Félig szilárd” alatt azt értjük, hogy a készítmény félig szilárd megjelenésű lehet, de a nyíróerő növekedésével folyóssá tehető. Ez annak a ténynek következménye, hogy bár a készítmény elsődlegesen szilárd komponenseket tartalmaz, folyékony komponenst is tartalmaz. A találmány szerinti készítmények előnyösen nulla nyírású viszkozitása körülbelül $1,0 \times 10^6$ - $1,0 \times 10^8$ cP közötti. Még előnyösebben a nulla nyírású viszkozitása körülbelül $5,0 \times 10^6$ - $5,0 \times 10^7$ cP közötti. A leírás szerinti értelemben a „nulla nyírású viszkozitás” nagyon kis nyírási sebességeknél (például $1,0 \cdot \text{sec}^{-1}$), tányér és kónusz viszkoziméterrel mért (alkalmas műszer a TA Instruments of New Castle-től, DE CSL 100 modellszámmal kapható) viszkozitást jelent. Egy szakember tudja, hogy a nagy olvadáspontú komponenseken kívül alkalmazhatunk egyéb eszközöket (ahogyan a későbbiekben tárgyaljuk) az ilyen eszközöket tartalmazó készítményeknél mért összehasonlítható viszkozitások biztosítására, ezeket az ilyen készítményeknél a viszkozitás - nyírási sebesség görbének nulla nyírási sebességre extrapolálásával mérhetjük körülbelül 20°C-on.

Az előnyös készítmények legalább félig szilárdak szobahőmérsékleten, a készítmény vándorlásának minimálisra csökkentésére. Ezenkívül a készítmények előnyösen, a potenciálisan „nehéz” tárolási körülmények feletti - amely körülbelül 45°C-nál magasabb lehet - végső olvadásponttal rendelkeznek. Az ezen olvadási tu-

lajdonságokkal rendelkező reprezentatív készítményeket részletesen közlik az U.S.P. 5,643,588, U.S.P. 5,607,760, U.S.P. 5,609,587 és U.S.P. 5,635,191 számú szabadalmi leírásokban. Az előnyös készítmények speciálisan a következő olvadási profillal rendelkeznek:

Tulajdonság	Előnyös tartomány	Legelőnyösebb
% folyadék szobahőmérsékleten (20°C)	2-50	3-25
% folyadék testhőmérsékleten (37°C)	25-95	30-90
végző olvadáspont (°C)	38	45

Az előnyös készítmények rögzítésének növelésére a formált készítmények viszkozitásának a lehető legnagyobbnak kell lenni, a cikken belül a nemkívánatos helyekre áramlás megakadályozásához. Néhány esetben a nagyobb viszkozítások sajnos megakadályozhatják a készítmény átvitelét a viselő bőrre. Az egyensúlyt ennélfogva úgy kell elérni, hogy a viszkozítások elég magasak legyenek a készítménynek a cikk felületén lokalizáltan tartásához, de nem olyan magasak, hogy megakadályozzák a viselő bőrre átvitelt. A készítményekhez megfelelő viszkozítások jellemzően körülbelül 5-500 cP közötti, előnyösen körülbelül 5-300 cP közötti, még előnyösebben 5-100 cP közötti tartományban vannak, 60°C-on, rotációs viszkoziméterrel mérve (megfelelő viszkoziméter a Lab Line Instruments, Inc. of Melrose Park-tól, IL, kapható 4537 számú modellként). A viszkoziméter egy 2. számú forgó henger alkalmazásával, 60 fordulat/perccel működik.



Azoknál a bőrápoló készítményeknél – amelyeket az enzim inhibitorból származó előnyön túl terápiás és/vagy bőrvédő előnyök biztosítására tervezünk – alkalmazható hatóanyag alkotórész egy vagy több bőrvédő vagy bőrpuhító szer. A leírás szerinti értelemben a „bőrpuhító szer” kifejezés olyan anyagot jelent, amely a bőrt nedvesség vagy irritáció ellen védi, puhítja, simává, rugalmassá teszi, bevonja, keni, hidratálja, védi és/vagy tisztítja. Emlékeztetünk arra, hogy az előző monográfiában felsorolt hatóanyagok közül néhány „bőrpuhító szer”. Egy előnyös megvalósításban ezek a bőrpuhító szerek környezeti hőmérsékleteken, vagyis körülbelül 20°C-on, képlékeny vagy folyékony állagúak.

A találmányban alkalmazható reprezentatív bőrpuhító szerek közé tartoznak – de nem korlátozódnak azokra – a petróleum alapú bőrpuhító szerek; szacharóz-észter zsírsavak; polietilénglikol és származékai; folyékony vivőanyagok; zsírsav-észter típusú; alkil-etoxilát típusú bőrpuhítók; zsírsav-észter-etoxilátok; zsíralkohol típusú; polisziloxán típusú anyagok; propilénglikol és származékai; glicerín és származékai, beleértve a gliceridet, acetoglicerideket és a 12-28 szénatomos zsírsavak etoxilezett gliceridjeit; trietilénglikol és származékai; spermaceti vagy egyéb viaszok; zsírsavak; zsíralkohol-éterek, különösen a 12-28 szénatomos zsír-láncúak, például sztearinsav; propoxilezett zsíralkoholok; polihidroxialkoholok egyéb zsír-észterei; lanolin és származékai; kaolin és származékai; az előzőekben, a monográfiában felsorolt bőrápoló szerek bármelyike, vagy ezen bőrpuhító szerek keverékei. Megfelelő petróleum alapú bőrpuhító szerek a 16-32 szénatomos lánc hosszúságú szénhidrogének vagy

szénhidrogén keverékek. Az ilyen lánchosszúságú petróleum alapú szénhidrogének ásványolajok és a petrolátum („ásványi viasz”-ként, „petróleum zselé”-ként és „ásvány zselé”-ként is ismert).

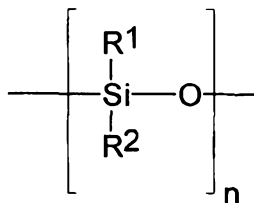
Megfelelő zsírsav-észter típusú bőrpuhító szerek a 12-28 szénatomos zsírsavakból, előnyösen a 16-22 szénatomos telített zsírsavakból és a rövid láncú (1-8 szénatomos, előnyösen 1-3 szénatomos) egyértékű alkoholokból származnak. Az ilyen észterek reprezentatív példái a metil-palmitát, metil-sztearát, izopropil-laurát, izopropil-mirisztát, izopropil-palmitát, etil-hexil-palmitát és ezek keverékei. Megfelelő zsírsav-észter bőrpuhító szerek a hosszabb láncú (12-18 szénatomos, előnyösen 12-16 szénatomos) zsíralkoholokból és a rövidebb láncú zsírsavakból, például tejsavból, is származhatnak, például lauril-acetát és cetil-laktát.

Megfelelő alkil-etoxilát típusú bőrpuhító szerek az átlagosan körülbelül 2-30 etoxilezési fokú, 12-22 szénatomos zsíralkohol-etoxilátok. A zsíralkohol-etoxilát bőrpuhító szert előnyösen a körülbelül 2-23 átlagos etoxilezési fokú lauril-, cetil- és sztearil-etoxilátok által alkotott csoportból és ezek keverékei közül választjuk ki. Ilyen alkil-etoxilátok reprezentatív példái a lauret-3 (3 átlagos etoxilezési fokú lauril-etoxilát), a lauret-23 (23 átlagos etoxilezési fokú lauril-etoxilát), cetet-10 (10 átlagos etoxilezési fokú cetil-alkohol-etoxilát) és a sztearet-10 (10 átlagos etoxilezési fokú sztearil-alkohol-etoxilát). Alkalmazásnál ezeket az alkil-etoxilát bőrpuhító szereket jellemzően petróleum alapú bőrpuhító szerekkel, például petrolátummal kombináltan, az alkil-etoxilát bőrpuhító szernek a petróleum alapú bőrpuhító szerre vonatkoztatott körülbelül

1:1 – 1:5 közötti, előnyösen körülbelül 1:2 – 1:4 közötti tömegarányában alkalmazzuk.

A megfelelő zsíralkohol típusú bőrpuhító szerek 12-22 szénatomos zsíralkoholok, előnyösen 16-18 szénatomos zsíralkoholok. Reprezentatív példák a cetil-alkohol és sztearil-alkohol, és ezek keverékei. Alkalmazásnál ezeket a zsíralkohol bőrpuhító szereket jellemzően petróleum alapú bőrpuhító szerekkel, például petrolátummal kombináltan, a zsíralkohol bőrpuhító szernek a petróleum alapú bőrpuhító szerre vonatkoztatott körülbelül 1:1 – 1:5 közötti, előnyösen körülbelül 1:1 – 1:2 közötti tömegarányában alkalmazzuk.

A találmányban való alkalmazásra megfelelő egyéb bőrpuhító szer típusok a polisziloxán vegyületek. A találmányban való alkalmazásra általában megfelelő polisziloxán anyagok a következő szerkezetű monomer sziloxán egységekkel rendelkeznek:



– amely képletben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül minden egyes sziloxán monomer egységre hidrogénatom vagy bármilyen alkil-, aril-, alkenil-, alkil-aril-, aril-alkil-, cikloalkil-, halogénezett szénhidrogén vagy egyéb csoport lehet. Az ilyen csoportok bármelyike szubsztituált vagy szubsztituálatlan lehet. Bármelyik sajátos monomer egység R^1 és R^2 csoportjai eltérhetnek a következő csatlakozó monomer egység megfelelő funkciós-csoportjaitól. A polisziloxán továbbá akár egyenes láncú, elágazó

láncú, akár gyűrű szerkezetű lehet. Az R^1 és R^2 csoportok továbbá egymástól függetlenül egyéb szilános funkciós-csoportok, például sziloxánok, polisziloxánok, szilánok és poliszilánok lehetnek, de nem korlátozódnak ezekre. Az R^1 és R^2 csoportok egy sor szerves funkciós-csoportot tartalmazhatnak, beleértve például alkohol-, karbonsav-, fenil- és amin funkciós-csoportokat.

Az alkilcsoportok például metil-, etil-, propil-, butil-, pentil-, hexil-, oktil-, decil-, oktadecilcsoport és hasonlóak. Az alkenilcsoportok például vinil-, allilcsoport és hasonlóak. Az arilcsoportok például fenil-, difenil-, naftilcsoport és hasonlóak. Az aril-alkilcsoportok például benzil-, α -fenil-etil-, β -fenil-etil-, fenil-butilcsoport és hasonlóak. A cikloalkilcsoportok például ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexilcsoport és hasonlóak. A halogénezett szénhidrogéncsoportok például a klór-metil-, bróm-etil-, tetrafluor-etil-, fluor-etil-, trifluor-etil-, trifluor-tolil-, hexafluor-xililcsoport és hasonlóak.

Az alkalmazható polisziloxánok viszkozitása olyan mértékben változhat, ahogyan a polisziloxán viszkozitása általában változik, mindaddig, amíg a polisziloxán folyásra képes vagy folyásra képessé tehető a abszorbens cikkben alkalmazáshoz. Ez $5 \times 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ kis viszkozitástól körülbelül $20 \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ -ig terjedő viszkozitás értékeket tartalmaz (37°C -on üveg viszkoziméterrel mérve), de nem korlátozódik ezekre. A polisziloxánok 37°C -on előnyösen körülbelül $5 \times 10^{-6} - 5 \times 10^{-3} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ közötti, még előnyösebben körülbelül $5 \times 10^{-6} - 2 \times 10^{-3} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ közötti, legelőnyösebben körülbelül $1 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-3} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ közötti viszkozitásúak. Azokat a nagy viszkozitású polisziloxánokat, amelyek önmaguk el-

lenállnak a folyásnak, hatékonyan lerakhatjuk az abszorbens cik-
kekre olyan eljárásokkal, mint például a polisziloxán emulgeálá-
sa felületaktív anyagban vagy a polisziloxán oldatban való biz-
tosítása egy oldószer, például hexán segítségével, amelyeket
csak példaképpen sorolunk fel. Polisziloxán bőrpuhító szereknek
abszorbens cikkekre alkalmazásához szolgáló sajátos eljárásokat
a leírásban később részletesebben tárgyaljuk.

A találmányban való alkalmazásra előnyös polisziloxán vegyü-
leteket az U.S.P. 5,059,282 számú szabadalmi leírásban közölnek.
A találmány szerinti készítményekben bőrpuhító szerekként való
alkalmazásra különösen előnyös polisziloxán vegyületek a fenil
funkciós-csoportú metil-polisziloxán vegyületek (például Dow
Corning 556 kozmetikai minőségű folyadék; fenilmetil-poli-
siloxán) és cetil- vagy sztearil- funkciós-csoportú dimetiko-
nok, például Dow 2502, illetve Dow 2503 polisziloxán folyadékok.
A fenil funkciós-csoporttal vagy alkilcsoportokkal való ilyen
szubsztitúción kívül, hatékony szubsztituálást végezhetünk
amino-, karboxi-, hidroxil-, éter-, poliéter-, aldehid-, keton-,
amid-, észter- és tiolcsoportokkal. Ezen hatékony szubsztituens
csoportok közül a fenil-, amino-, alkil-, karboxi- és hid-
roxicssoportokat tartalmazó csoport család előnyösebb a többinél;
és a fenil- funkciós-csoportok a legelőnyösebbek.

A készítménybe bekeverhető bőrpuhító szer mennyisége –
amennyiben jelen van – egy sor tényezőtől függ, beleértve az
érintett sajátos bőrpuhító szert, az igényelt bőrápolási előnyö-
ket, a készítményben levő egyéb komponenseket és hasonló ténye-
zőket. A készítmény a bőrpuhító szerből az összes tömegre körül-

belül 0-99,99%-ot tartalmaz. Előnyösen a készítmény körülbelül 10-95 tömeg%, még előnyösebben körülbelül 20-80 tömeg% és legelőnyösebben körülbelül 40-75 tömeg% bőrpuhító szert tartalmaz.

Megfelelő folyékony vivőanyagok a glicerín, propilénglikol, szorbit, trihidroxí-sztearin és hasonlók.

A találmányban alkalmazható bőrápoló hordozóanyagok és készítmények másik, adott esetben alkalmazható előnyös komponense egy olyan anyag, amely (a vegyületet, az előnyös bőrpuhító szert és/vagy egyéb bőrkondicionáló/védő anyagokat tartalmazó) a készítménynek a kezelt cikkben vagy azon, az igényelt helyen való rögzítésére képes. Mivel a készítményben levő bizonyos előnyös komponensek 20°C-on képlékeny vagy folyékony állagúak, hajlamosak a folyásra vagy vándorlásra még akkor is, ha mérsékelt nyírásnak vetjük alá őket. Amikor egy abszorbens cikk viselővel szemben levő felületére vagy más helyére alkalmazzuk, – különösen megolvasztott vagy olvadék állapotban – az ilyen komponensek nem maradnak elsődlegesen a kezelt területben vagy területen. Ehelyett a bőrpuhító szer hajlamos a cikk nemkívánatos területeire vándorlásra és áramlásra.

Speciálisan, ha a bőrpuhító szer a cikk belsejébe vándorol, a találmány szerinti eljárásokban alkalmazható készítményekben használt bőrpuhító szerek és egyéb bőrkondicionáló anyagok hidrofób tulajdonságai következtében, nemkívánatos hatásokat gyakorolhat a cikk szívóképessegeire. Ez azt is jelenti, hogy az igényelt terápiás és/vagy védő előnyök eléréséhez a cikkhez több bőrpuhító szert kell alkalmazni. A bőrpuhító szer mennyiségének megnövelése nemcsak a költséget növeli, de kifejti nemkívánatos hatását a cikk

magjának szívóképességére, és a kezelt cikkek kezelése/konvertálása alatt a készítmény nemkívánatos átvitelére is.

A rögzítőszer a bőrpuhító szer vándorlási vagy áramlási tendenciája ellen hat, elsődlegesen a cikk azon felületén vagy területein tartja azokat, amely(ek)re a készítményt alkalmazzuk. Úgy véljük, ez részben annak a ténynek következménye, hogy a rögzítőszer valójában a mozgó komponensek olvadáspontját és/vagy viszkozitását növeli. Mivel a rögzítőszer előnyösen elegyedik a bőrpuhító szerrel (vagy oldódik a bőrpuhító szerben egy megfelelő emulgeálószer segítségével), a cikk viselővel érintkező felületén vagy azon a területen, amelyre alkalmazzuk, megköti a bőrpuhító szert.

Az is előnyös, hogy a rögzítőszert a cikknek ahhoz a viselővel érintkező felületéhez vagy területéhez „rögzítjük”, amelyre alkalmazzuk. Ezt olyan rögzítőszerek alkalmazásával valósíthatjuk meg, amelyek a cikkekre alkalmazásnál gyorsan beállnak (azaz megszilárdulnak). A rögzítőszer kristályosodását ezenkívül meggyorsíthatjuk légfúvók, ventillátorok, hideg hengerek stb. alkalmazásán keresztül a kezelt cikk külső hűtésével.

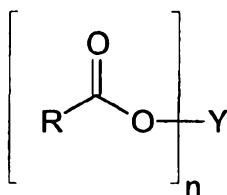
A rögzítőszer azonkívül, hogy a bőrpuhító szerrel elegyedik (vagy abban oldódik), előnyösen olyan olvadási profilú, hogy környezeti hőmérsékleten szilárd vagy félig szilárd készítményt biztosít. Ebben a vonatkozásban az előnyös rögzítőszerek legalább körülbelül 35°C olvadáspontúak. Így maga a rögzítőszer nem hajlamos vándorlásra vagy folyásra. Az előnyös rögzítőszerek legalább 40°C olvadáspontúak. A rögzítőszer jellemzően körülbelül 50-150°C közötti tartományban levő olvadásponttal rendelkezik.

A találmányban alkalmazható rögzítőszereket – amennyiben alkalmazzuk – számos anyag bármelyike közül kiválaszthatjuk mindaddig, amíg a bőrápoló készítmény enzim gátló tulajdonságai biztosítják a leírásban közölt bőrápolási előnyöket. Az előnyös rögzítőszerek 14-22 szénatomos zsíralkoholok, 12-22 szénatomos zsírsavak és körülbelül 2-30 közötti átlagos etoxilezési fokkal rendelkező 12-22 szénatomos zsíralkohol-etoxilátok és ezek keverékei közül kiválasztott tagot tartalmazhatnak. Előnyös rögzítőszerek a 16-18 szénatomos zsíralkoholok, legelőnyösebbek a cetil-alkohol, sztearil-alkohol, behenil-alkohol által alkotott csoportból és ezek keverékei közül kiválasztott kristályos, magas olvadáspontú anyagok. A cetil-alkohol és sztearil-alkohol keverékek különösen előnyösek. Más előnyös rögzítőszerek a 16-18 szénatomos zsírsavak, legelőnyösebben a palmitinsav, sztearinsav és ezek keverékei közül kiválasztottak. A palmitinsav és sztearinsav keverékek különösen előnyösek. Még másik előnyös rögzítőszerek a körülbelül 5-20 átlagos etoxilezési fokú, 16-18 szénatomos zsíralkohol-etoxilátok. A zsíralkoholok, zsírsavak és zsíralkohol-etoxilátok előnyösen lineárisak. Fontos, hogy ezek az előnyös rögzítőszerek – például a 16-18 szénatomos zsíralkoholok – növelik a készítmény kristályosodási sebességét, kiváltva a készítmény gyors kristályosodását a szubsztrát felületére.

A találmányban alkalmazhatunk egyéb rögzítőszer típusokat, beleértve polihidroxi-zsírsav-észtereket, polihidroxi-zsírsavamidokat és ezek keverékeit. Az előnyös észterek és amidok a polihidroxi-csoporton három vagy több szabad hidroxicsoporthal rendelkeznek, és jellemzően nemionos jellegűek. Ezeknek az ész-

tereknek és amidoknak a bőrre viszonylag kíméleteseknek és nem irritálóknak kell lenni, a készítményeket alkalmazók lehetséges bőr érzékenysége miatt.

A találmányban való alkalmazásra megfelelő polihidroxi-zsír-sav-észterek a következő általános képletűek:



– amely képletben

R jelentése 5-31 szénatomos szénhidrogéncsoport, előnyösen 7-19 szénatomos, egyenes láncú alkil- vagy alkenilcsoport, még előnyösebben 9-17 szénatomos, egyenes láncú alkil- vagy alkenilcsoport, legelőnyösebben 11-17 szénatomos, egyenes láncú alkil- vagy alkenilcsoport vagy ezek keverékei;

Y jelentése egy, közvetlenül a lánchoz kapcsolva legalább 2 szabad hidroxicsoportot tartalmazó szénhidrogén láncú polihidroxi-szénhidrogéncsoport; és

n értéke legalább 1.

Megfelelő Y csoportok poliolokból, például glicerinnél, pentaeritritből; cukrokból, például raffinózból, maltodextrózból, galaktózból, szacharózból, glükózból, xilózból, fruktózból, maltózból, laktózból, mannózból és eritrózból; cukoralkoholokból, például eritritből, xilitből, malitból, mannitból és szorbitból; és cukoralkohol-anhidridekből, például szorbitánból származhatnak.

A találmány szerinti alkalmazásra megfelelő polihidroxi-zsír-sav-észterek egyik csoportja bizonyos szorbitán-észtereket,

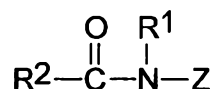
előnyösen 16-22 szénatomos telített zsírsavak szorbitán-észtereit tartalmazza. Jellemző gyártási módjuk miatt ezek a szorbitán-észterek rendszerint mono-, di-, tri-, stb. észterek keverékeit tartalmazzák. A megfelelő szorbitán-észterek reprezentatív példái a szorbitán-palmitátok (például SPAN 40), szorbitán-sztearátok (például SPAN 60) és szorbitán-behenátok, amelyek ezen szorbitán-észterek mono-, di- és triészter változataiból egyet vagy többet, például szorbitán-mono-, -di- és -tripalmitátot, szorbitán-mono-, -di- és -trisztearátot, szorbitán-mono-, -di- és -tribehenátot, valamint tallow-zsírsav szorbitán-mono-, -di- és -triészterek keverékét tartalmazzák. A különböző szorbitán-észterek keverékeit is alkalmazhatjuk, például szorbitán-palmitátok keverékeit szorbitán-sztearátokkal. Különösen előnyös szorbitán-észterek a szorbitán-sztearátok, jellemzően a mono-, di- és triészterek (plusz néhány tetraészter) keveréke, például SPAN 60, és a Lonza Inc. által GLYCOMUL-S márkanéven forgalmazott szorbitán-sztearátok. Bár ezek a szorbitán-észterek jellemzően mono-, di- és triészterek keverékeit, plusz néhány tetraésztert tartalmaznak, ezekben a keverékekben rendszerint a mono- és diészterek az uralkodó észter-féleségek.

A találmány szerinti alkalmazásra megfelelő polihidroxizsírsav-észterek másik csoportja bizonyos glicerín-monoésztereket, előnyösen 16-22 szénatomos telített zsírsavak glicerín-monoésztereit, például glicerín-monosztearátot, glicerín-monopalmitátot és glicerín-monobehenátot tartalmazza. Ismételten, a glicerín-monoészter keverékek, ugyanúgy, mint a szorbitán-észterek, jellemzően néhány di- és triésztert tartalmaznak. Az ilyen

keverékeknek azonban zömmel a találmányban alkalmazható glicerin-monoészter-féleségeket kell tartalmazni.

A találmány szerinti alkalmazásra megfelelő polihidroxizsírsav-észterek másik csoportja bizonyos szacharóz-zsírsav-észtereket, előnyösen szacharóz 12-22 szénatomos telített zsírsav-észtereit tartalmazza. A szacharóz-monoészterek és -diészterek különösen előnyösek, és a szacharóz-mono- és disztearátot és szacharóz-mono- és dilaurátot foglalják magukban.

A találmányban való alkalmazásra megfelelő polihidroxizsír-savamidok a következő általános képletűek vegyületek:



– amely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos szénhidrogén-, 2-hidroxietil-, 2-hidroxipropil-, metoxietil-, metoxipropilcsoport vagy ezek keveréke, előnyösen 1-4 szénatomos alkil-, metoxietil- vagy metoxipropilcsoport, még előnyösebben 1 vagy 2 szénatomos alkil- vagy metoxipropilcsoport, legelőnyösebben 1 szénatomos alkilcsoport (azaz metilcsoport) vagy metoxipropilcsoport; és

R^2 jelentése 5-31 szénatomos szénhidrogéncsoport, előnyösen 7-19 szénatomos, egyenes láncú alkil- vagy alkenilcsoport, még előnyösebben 9-17 szénatomos, egyenes láncú alkil- vagy alkenilcsoport, legelőnyösebben 11-17 szénatomos, egyenes láncú alkil- vagy alkenilcsoport vagy ezek keverékei; és

Z jelentése egy, közvetlenül a lánchoz kapcsolva legalább 3 hidroxicsoporthat tartalmazó lineáris szénhidrogénláncsal ren-



delkező polihidroxi-szénhidrogéncsoport. Lásd az U.S.P. 5,174,927 számú szabadalmi leírást, amely ezeket a polihidroxi-zsírsavamidokat, valamint előállításukat közli.

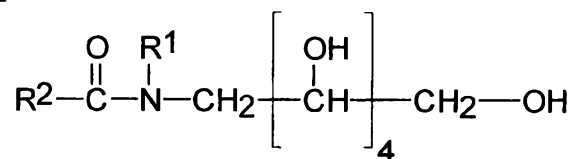
A Z csoport előnyösen egy redukív aminezési reakcióban egy redukáló cukorból származik; legelőnyösebben glicetil. Megfelelő redukáló cukrok a glükóz, fruktóz, maltóz, laktóz, galaktóz, mannóz és xilóz. Alkalmazhatjuk a nagy dextróz-tartalmú kukoricaszirupot, nagy fruktóz-tartalmú kukoricaszirupot és a nagy maltóz-tartalmú kukoricaszirupot, valamint az előzőekben felsorolt egyes cukrokat. Ezek a kukoricaszirupok a Z csoporthoz cukor komponensek keverékeit biztosítják.

A Z csoportot előnyösen $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-[(\text{CHOH})_{n-1}]-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_2(\text{CHOR}^3)(\text{CHOH})-\text{CH}_2\text{OH}$ általános képletű csoportok közül választjuk ki, ahol n értéke 3-5 közötti egész szám és R^3 jelentése hidrogénatom vagy egy gyűrűs vagy alifás monoszacharid. Legelőnyösebbek azok a glicitilek, amelyekben n értéke 4, különösen a $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_4-\text{CH}_2\text{OH}$ képletű.

Az előző képletben R^1 jelentése például N-metil-, N-etil-, N-propil-, N-izopropil-, N-butil-, N-2-hidroxi-etil-, N-metoxi-propil- vagy N-2-hidroxi-propilcsoport lehet. R^2 -t úgy választjuk ki, hogy például kókamidokat, szteramidokat, oleamidokat, lauramidokat, mirisztamidokat, kaprikamidokat, palmitamidokat, tallowamidokat, stb. adjon. A Z csoport 1-dezoxi-glucitil-, 2-dezoxi-frukticil-, 1-dezoxi-maltitil-, 1-dezoxi-laktitil-, 1-dezoxi-galaktitil-, 1-dezoxi-mannitil-, 1 dezoxi-maltotriotitil-csoport, stb., lehet.

A legelőnyösebb polihidroxi-zsírsavamidok a következő álta-

lános képletű vegyületek:



- amely képletben

R¹ jelentése metil- vagy metoxi-propilcsoport;

R² jelentése 11-17 szénatomos egyenes láncú alkil- vagy alkenil-csoport. Ezek közé tartoznak az N-lauril-N-metil-glükamid, N-lauril-N-metoxi-propil-glükamid, N-kokoil-N-metil-glükamid, N-kokoil-N-metoxi-propil-glükamid, N-palmitil-N-metoxi-propil-glükamid, N-tallowil-N-metil-glükamid vagy N-tallowil-N-metoxi-propil-glükamid.

A rögzítőszerkek közül néhány egy emulgeálószeret igényelhet a bőrpuhító szerben való oldáshoz, ahogyan az előzőekben megjegeztük. Ez az eset különösen fennáll bizonyos glükamidok, például az N-alkil-N-metoxi-propil-glükamidok esetében, amelyek legalább körülbelül 7 HLB értékűek. A megfelelő emulgeálószerkek közé jellemzően azok tartoznak, amelyek HLB értéke körülbelül 7 alatti. Ebben a vonatkozásban az előzőekben közölt, körülbelül 4,9 vagy kisebb HLB értékű szorbitán-észtereket, például a szorbitán-sztearátokat találjuk alkalmazhatónak, ezeknek a glükamid rögzítőszerkeknek petrolátumban való oldására. Más megfelelő emulgeálószerkek a szteareth-2 (sztearin-alkohol polietilén-glikol-éterei, amelyek kielégítik a $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ általános képletet, - amely képletben n értéke átlagosan 2), a szorbitán-trisztearát, izoszorbid-laurát és glicerín-monosztearát. A bőrpuhító szerbe az emulgeálószer a rögzítőszer oldhatóvá tételé-

hez szükséges mennyiségben tehetjük bele oly módon, hogy a nyert elegy lényegében homogén legyen. Az N-kokoil-N-metil-glükamid és petrolátum körülbelül 1:1 arányú keveréke, amely rendesen nem olvad össze egyfázisú eleggyé, például egyfázisú keverékké válik, ha emulgeálószerként hozzáadunk 20%, 1:1 arányú Steareth-2 és szorbitan-trisztearát keveréket.

Más típusú, rögzítőszerekként akár önmagukban, akár az előzőekben említett rögzítőszerekkel alkalmazható alkotórészeket – beleértve a viaszokat, például lignocerint, méhviaszt, gyertyaviaszt, paraffint, cerezint, eszpartot, ouricurit, rezovaxot és egyéb ismert kitermelt és ásványi viaszokat – kombináltan alkalmazhatunk. Ezen anyagok magas olvadáspontja segítheti a készítmény rögzítését a cikk igényelt felületén vagy helyén. Továbbá a mikrokristályos viaszok hatékony rögzítőszerek. A mikrokristályos viaszok segíthetik a bőrápoló készítményeken belül a kis molekulatömegű szénhidrogének „rögzítését”. A viasz előnyösen paraffin viasz. A különösen előnyös alternatív rögzítőszer egy paraffin viasz, például a Strahl and Pitsch Inc.-től, P.O. Box 1098, West Babylon, NY 11704, kapható Parrafin S.P. 434.

A készítménybe adott esetben beletehető rögzítőszer mennyiség egy sor tényezőtől függ, beleértve az érintett hatóanyagokat (például bőrpuhító szereket), különösen az érintett rögzítőszert, – ha van – a készítményben levő egyéb komponenseket, egy emulgeálószer, ha szükséges a rögzítőszernek a többi alkotórészben való oldásához, és hasonló tényezőket. A készítmény jellemzően körülbelül 5-90% rögzítőszert tartalmaz, amennyiben jelen van. A készítmény előnyösen körülbelül 5-50%, legelőnyöseb-

ben körülbelül 10-40% rögzítőszert tartalmaz.

Folyadékoknak (például vizeletnek) a fedőlapon keresztül való gyors átszállításához nagyon kívánatos a cikk fedőlap legalább egy részének hidrofil anyagból történő gyártása. A folyadékoknak a fedőlapon való még gyorsabb átszállításához hasonlóan kívánatos lehet, hogy a készítmény megfelelően nedvesíthető legyen. Alternatív módon hidrofób bőrápoló készítményeket is alkalmazhatunk mindaddig, amíg azokat úgy alkalmazhatjuk, hogy a fedőlap folyadékkezelési tulajdonságai kielégítők maradnak. (Ennek a célnak elérésére például az egyik eszköz a készítménynek a fedőlapra való egyenlőtlen alkalmazása, ahogyan a későbbiekben tárgyaljuk.) Ez csökkenti annak valószínűségét, hogy a testvéladékok inkább lefolynak a kezelt fedőlapról, mint a fedőlapon átszívódnak és az abszorbens magban abszorbeálódnak. Ahol hidrofil készítmény kívánatos, ott a készítményben alkalmazott sajátos komponensektől függően a nedvesíthetőség javításához szükséges vagy nem szükséges lehet egy hidrofil felületaktív anyag (vagy hidrofil felületaktív anyagok elegye). Néhány rögzítőszer, például az N-kokoil-N-metoxi-propil-glükamid, legalább 7 körüli HLB értékű, és kielégítően nedvesedik hidrofil felületaktív anyag hozzáadása nélkül. Más, körülbelül 7 alatti HLB értékű rögzítőszer, például a 16-18 szénatomos zsíralkoholok, a készítménynek a cikk fedőlapokra való alkalmazásakor hidrofil felületaktív anyag hozzáadását igénylik a nedvesíthetőség javítására. A hidrofób bőrpuhító szerek, például petrolátum, hasonlóan egy hidrofil felületaktív anyag hozzáadását igényelhetik, ha hidrofil készítmény kívánatos. Természetesen a nedvesíthetőség körüli gond

nem tényező, amikor a figyelembe vett viselővel érintkező felület nem a cikk fedőlapja vagy ha a fedőlap folyadékkezelési tulajdonságait más eszközökkel (például egyenlőtlen alkalmazással) kielégítően fenntartjuk.

A megfelelő hidrofil felületaktív anyagok előnyösen a bőr-ápoló készítmény egyéb komponenseivel, homogén keverékek formálásával elegyíthetők. Ezeknek a felületaktív anyagoknak viszonylag kíméletesnek és nem irritálónak is kell lenni a bőrre, az eldobható abszorbens termékeket alkalmazók lehetséges bőr érzékenysége miatt. Ezek a hidrofil felületaktív anyagok jellemzően nemionosak, hogy nemcsak a bőrre nem irritálók legyenek, hanem elkerüljék a kezelt cikken belül bármilyen egyéb szerkezetekre gyakorolt egyéb nemkívánatos hatásokat is. Például a szövetlaminátumban a szakítószilárdságnak, az adhéziónak megfelelőségének csökkenését és hasonlókat is.

A készítményben való alkalmazásra megfelelő nemionos felületaktív anyagok a készítménynek a cikkekre való alkalmazása után lényegében nem-vándorlók, és HLB értékeik jellemzően körülbelül 4-20 közöttiek, előnyösen körülbelül 7-20 közöttiek. Ahhoz, hogy ezek a nemionos felületaktív anyagok nem-vándorlók legyenek, olvadáspontjuknak nagyobbnak kell lenni azoknál a hőmérsékleteknél, amelyekkel tárolás, szállítás, eladás és az eldobható abszorbens cikkek alkalmazása alatt közönségesen számolni kell, például legalább körülbelül 30°C-nak kell lenni. Ebben a tekintetben ezek a nemionos felületaktív anyagok előnyösen hasonló olvadáspontúak, mint az előzőekben ismertetett rögzítőszerek.

A cikkekre, legalább a pelenka folyadékot kibocsátó terüle-

tére alkalmazható készítményekben való alkalmazásra megfelelő nemionos felületaktív anyagok az alkil-glükózidok; alkil-glükózid-éterek, ahogyan az U.S.P. 4,011,389 számú szabadalmi leírásban közlik; az alkil-polietoxilezett észterek, például a Pegosperse 1000MS (kapható a Lonza Inc.-től, Fair Lawn, New Jersey), a 12-18 szénatomos zsírsavak átlagosan körülbelül 2-20, előnyösen körülbelül 2-10 etoxilezési fokú, etoxilezett szorbitán mono-, di- és/vagy triészterei, például TWEEN 60 (sztearinsav körülbelül 20 átlagos etoxilezési fokú szorbitán észterei) és TWEEN 61 (sztearinsav körülbelül 4 átlagos etoxilezési fokú szorbitán észterei) és alifás alkoholoknak körülbelül 1-54 mól etilén-oxiddal képzett kondenzációs termékei. Az alifás alkohol alkil láncja jellemzően egyenes láncú (lineáris) konfigurációjú és körülbelül 8-22 szénatomos. Különösen előnyösek a körülbelül 11-22 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó alkoholoknak körülbelül 2-30 mól etilén-oxiddal/mól alkohol képzett kondenzációs termékei. Ilyen etoxilezett alkoholok például mirisztil-alkoholnak 7 mól etilén-oxidoxiddal/mól alkohol képzett kondenzációs termékei, kókuszdió-alkoholnak (10-14 szénatom közötti változó lánchosszúságú alkil láncokkal rendelkező zsíralkoholok keveréke) körülbelül 6 mól etilén-oxiddal/mól alkohol, képzett kondenzációs termékei. A kereskedelemben számos megfelelő etoxilezett alkohol kapható, beleértve a Union Carbide Corporation által forgalmazott TERGITOL 15-S-9-et (11-15 szénatomos lineáris alkoholoknak 9 mól etilén-oxiddal alkotott kondenzációs terméke); The Procter & Gamble Co. által forgalmazott KYRO EOB-t (13-15 szénatomos lineáris alkoholoknak 9 mól etilén-oxiddal alkotott kon-

denzációs terméke); a Shell Chemical Co. által forgalmazott NEODOL márkanevű felületaktív anyagokat, különösen a NEODOL 25-12-t (12-15 szénatomos lineáris alkoholoknak 12 mól etilén-oxiddal alkotott kondenzációs terméke) és a NEODOL 23-6,5T [12-13 szénatomos lineáris alkoholoknak 6,5 mól etilén-oxiddal alkotott kondenzációs terméke, amelyet a tisztátalanságok eltávolítására ledesztilláltak (lepároltak)] és különösen a BASF Corp. által forgalmazott PLURAFAC márkanevű felületaktív anyagokat, különösen a PLURAFAC A-38-at (18 szénatomos lineáris alkoholnak 27 mól etilén-oxiddal alkotott kondenzációs terméke). (Bizonyos hidrofíl felületaktív anyagok, különösen az etoxilezett alkoholok, például NEODOL 25-12, alkil-etoxilát bőrpuhító szerekként is működhetnek). Egyéb előnyös etoxilezett alkohol felületaktív anyagok például ICI Brij felületaktív anyagcsoportja és ezek keverékei, különösen előnyösek a Brij 72 (azaz Steareth-2) és Brij 76 (azaz Steareth-10). Hidrofíl felületaktív anyagként cetil-alkohol és sztearil-alkoholnak körülbelül 10-20 átlagos etoxilezési fokra etoxilezett keverékeit is alkalmazhatjuk.

A készítményekben való alkalmazásra megfelelő másik felületaktív anyagtípus az American Cyanamid Company által forgalmazott Aerosol OT, nátrium-szulfo-borostyánkősav egy dioktil-észtere.

A találmány szerinti alkalmazásra megfelelő még másik felületaktív anyagtípus szilikon kopolimereket, például General Electric SF 1188-at (dimetil-polisziloxán és polioxi-alkilén-éter egy kopolimerje) és General Electric SF 1228-at (szilikon/poliéter kopolimer) tartalmaz. Ezeket a szilikon felületaktív anyagokat az előzőekben tárgyalt egyéb hidrofíl felületaktív

anyagtípusokkal, például az etoxilezett alkoholokkal, kombinál-
tan alkalmazhatjuk. Ezeket a szilikon felületaktív anyagokat a
készítmény tömegére már 0,1%, még előnyösebben körülbelül
0,25-1,0% közötti mennyiségben hatékonynak találtuk.

Ahol hidrofil készítményre van szükség, ott a készítmény
nedvesíthetőségének a kívánt szintre növeléséhez szükséges hid-
rofil felületaktív anyagmennyiség részben az alkalmazott rögzí-
tőszer HLB értékétől és mennyiségétől, az alkalmazott felületak-
tív anyag HLB értékétől – ha alkalmazzuk – és hasonló tényezők-
től függ. A készítmény körülbelül 0,1-50% hidrofil felületaktív
anyagot tartalmazhat, ha a készítmény nedvesíthetőségi tulajdon-
ságait növelni szükséges. A készítmény előnyösen körülbelül
1-25%, legelőnyösebben körülbelül 10-20% hidrofil felületaktív
anyagot tartalmaz, ha nedvesíthetőségét javítani szükséges.

A bőrápoló hordozóanyagok és a nyert találmány szerinti ké-
szítmények egyéb, jellemzően ilyen típusú emulziókban, krémek-
ben, kenőcsökben, oldatokban, porokban, szuszpenziókban, stb.
jelenlevő, egyéb komponenseket tartalmazhatnak. Ezek a komponen-
sek víz, viszkozitás-módosítók, parfümök, fertőtlenítő baktéri-
umellenes hatóanyagok, vírus elleni anyagok, vitaminok, gyógy-
szer hatóanyagok, filmképzők, szagtalanító szerek, zavarosító
anyagok, összehúzó szerek, oldószeres, tartósítószeres és hason-
lók. A készítmények eltarthatóságának növelésére ezenkívül sta-
bilizáló szereket, például cellulóz-származékokat, fehérjéket és
lecitint adhatunk hozzá. Mindezen anyagok, az ilyen készítmé-
nyekhez való adalékanyagokként ismertek a szakmában, és a talá-
lmány szerinti készítményekben ezeket megfelelő mennyiségekben

alkalmazhatjuk.

Amennyiben vizes bőrápoló készítményeket alkalmazunk, szükséges egy tartósítószer. Megfelelő tartósítószer a propil-paraben, metil-paraben, benzil-paraben, benzil-alkohol, benzalkonium, hárombázisú kalcium-foszfát, BHT vagy savak, például citrom-, borkő-, malein-, tej-, alma-, benzoe-, szalicilsav és hasonlók. A megfelelő viszkozitást növelő szerek közé tartozik néhány hatékony rögzítőszerként közölt anyag. Egyéb megfelelő viszkozitást növelő szerek az alkil-galaktomannán, kovasav, talkum, magnézium-szilikát, szorbit, kolloid szilícium-dioxid, magnézium-alumínium-szilikát, cink-sztearát, gyapjúviasz-alkohol, szorbiton, szeszkvioleát, cetil-hidroxi-etil-cellulóz és más módosított cellulózok. Megfelelő oldószer a propilénglikol, glicerin, ciklometikon, polietilénglikolok, hexalénglikol, diol és több hidroxicsoport alapú oldószer. Megfelelő vitaminok az A, D₃, E, B₅ és E-acetát.

Szállítórendszerek

A találmány szerinti vegyületeket vagy az azokat tartalmazó készítményeket a szakemberek által ismert bármilyen szállítórendszerbe beletehetjük, amelyek elősegítik az enzim inhibitor érintkezését a bélsár anyaggal, a bennük található enzim aktivitás gátlására és/vagy elősegítik a vegyület vagy készítmény átvitelét a cikk viselőjének bőrére, a bőr/bélsár határfelületen a bélsár enzimek következtében fellépő irritáció elleni védelmül. A szállítórendszer az abszorbens cikk bármilyen részének vagy részeinek komponense lehet. Ilyen szállítórendszerek közé azok tartoznak, amelyek a vegyületet tisztán szállítják, és azok, amelyek-

ben a vegyületet egy vivőanyagból (készítmény) szállítják.

A szállítórendszer a vegyületet tartalmazó anyagot vagy készítményt magában foglaló „buborékok” nyomásra összetörő vagy oldódó mikro-kapszuláit tartalmazhatja. A szállítórendszer továbbá bármilyen formában tartalmazhatja a vegyületet tartalmazó anyagot vagy készítményt, amely aktiválódik a vizeletből vagy egyéb testvázadékokból származó nedvesség következtében. Az ilyen szállítórendszerek az abszorbens cikk szakemberek előtt ismertek.

A szállítórendszer egy olyan vegyületet vagy készítményt is biztosíthat, amely az abszorbens cikkben levő szerkezetek bármilyen szerkezeti komponense. A találmány szerinti vegyületeket és készítményeket például ismert eljárásokkal közvetlenül bármilyen típusú fedőlap felületére vagy a fedőlap, a hátlap és/vagy abszorbens mag szerkezetbe, vagy a cikk egyéb komponenseibe a gyártás vagy összeszerelés alatt beletehetjük, például ismert ojtási vagy gyök polimerizációs technikákkal. A poralakban levő vegyületek az abszorbens cikk felületéhez gőzös kezeléssel hozzátapadhatnak, amely hidrogénkötéseket hoz létre, ezek könnyen visszaalakulnak a vegyület kioldásához, amikor az ilyen felületeket testvázadékok megnedvesítik. A vegyület vagy készítmény vándorolhat, tekintet nélkül az alkalmazott szállítórendszerre, ami azt jelenti, hogy fizikailag elmozdulhat az abszorbens cikkben a vizeletnek más helyekre vándorlásával.

A találmány szerinti vegyületeket vagy készítményeket úgy alkalmazhatjuk, hogy viselés alatt a készítménynek legalább egy része átmenjen a kezelt cikkből a viselő bőrére. Vagyis a készítményt vagy közvetlenül alkalmazzuk egy vagy több viselővel

érintkező felületre, vagy alternatív helyekre vagy eszközökkel úgy alkalmazzuk, hogy a készítmény gyorsan hozzáférhető használat közben egy vagy több viselővel érintkező felületről az alkalmazó/gondozó közreműködése nélkül (például az anyagokat a viselővel érintkező felület mellé helyezzük, kapszulázott készítmények, stb.). A vegyületek vagy készítmények alkalmazására megfelelő eljárások a permetezés, nyomtatás (például anilin nyomás), bevonás (például érintkező réses bevonás, mélynyomásos bevonás), extrudálás vagy ezen alkalmazási technikák kombinációi, például a bőrápoló készítménynek egy forgó felületre, például egy kalender hengerre permetezése, amely azután a készítményt átviszi a cikk igényelt részére. A vegyületet tartalmazó készítményt számos eljárással, például extrudálással, szilárd anyagként is alkalmazhatjuk.

A vegyületet tartalmazó anyagnak vagy készítménynek a cikk viselővel érintkező felületére alkalmazandó minimális mennyisége a terápiás, védő és/vagy bőr kondicionálási előnyök biztosításában hatékony mennyiség, amikor a vegyületet vagy készítményt a találmány szerint szállítjuk. A vegyület vagy készítmény alkalmazási mennyisége számos tényezőtől függ, beleértve a kezelt cikk komponenst, a készítménnyel nem kezelt viselővel érintkező felület felszíni területének viszonylagos nagyságát, a készítmény anyagtartalmát és hasonlókat. A vegyület időben hatékony mennyiségének az abszorbens cikken keresztül a bőrhöz szállítása céljából a készítmény hatékony mennyiségének a cikk egy vagy több viselővel érintkező felületére alkalmazása vagy ahhoz vándorlása nagy mértékben az alkalmazott sajátos készítménytől

függ. Az abszorbens cikk viselővel érintkező felületének legalább egy részén a készítmény mennyisége előnyösen körülbelül $0,0078-12 \text{ mg/cm}^2$ közötti, még előnyösebben körülbelül $0,16-6 \text{ mg/cm}^2$ közötti, még ennél is előnyösebben körülbelül $0,6-4 \text{ mg/cm}^2$ közötti. Ezek a tartományok azonban csak szemléltetésül szolgálnak, és a szakember felismeri, hogy a készítmény természete diktálja azt a mennyiséget, amelyet a vegyület hatékony mennyiségének szállításához alkalmazni kell, és az igényelt mennyiséget jelen közlés megvilágításában rutin kísérletezéssel meg lehet állapítani.

Mivel a vegyület vagy készítmény a kezelt terület felületén előnyösen lényegében rögzített, a készítmény viszonylag kis mennyiségei szükségesek a vegyület hatékony mennyiségének szállításához. Úgy véljük, hogy az igényelt bőr előnyök kölcsönzéséhez kis mennyiségek alkalmazásának képessége annak a ténynek következménye, hogy a készítmény folyamatosan, automatikusan biztosított a cikkek viselésekor. A viszonylag kis mennyiségű bőr-ápoló készítmény alkalmazásának képessége lehetővé teszi, hogy a cikk fedőlapja megtartsa folyadék továbbítási tulajdonságait a folyadék kibocsátási területen.

A készítményt a cikkekre az összeállítás alatt bármely pontnál alkalmazhatjuk. A készítményt például a kész eldobható abszorbens cikkekre csomagolás előtt alkalmazhatjuk. A készítményt egy adott komponensre (például fedőlapra, lábhajtókákra, oldalakra, derékrészre, stb.) is alkalmazhatjuk, az átalakító helyen vagy az anyagszállítónál, mielőtt egy kész eldobható abszorbens termék formálására kombináljuk a többi nyersanyaggal. Ismételten, a

készítményt alkalmazhatjuk a cikk egyéb zónáira úgy, hogy a készítmény alkalmazás alatt egy vagy több viselővel érintkező felületre vándorol.

A készítményt a cikkekre jellemzően egy olvadékából alkalmazzuk. Mivel egy előnyös megvalósításban a készítmény szignifikánsan környezeti hőmérsékletek felett olvad, azt rendszerint melegített készítményként alkalmazzuk a cikkekre. A készítményt jellemzően körülbelül 35-150°C, előnyösen körülbelül 40-100°C tartományban levő hőmérsékletre melegítjük a cikkekre való alkalmazást megelőzően. A vegyületet a készítményhez adhatjuk melegítés előtt vagy után. Ha már a cikkekre alkalmaztuk a megolvasztott készítményt, hagyjuk kihűlni és megszilárdulni. Az alkalmazási eljárást előnyösen úgy tervezzük meg, hogy elősegítse a készítmény lehűlését/rögzítését.

A készítmények cikkekre alkalmazásánál előnyösek a kontakt rés-bevonásos, permetezéses, mélynyomásos, extrudálásos eljárások. Az egyik ilyen eljárás a fedőlaphoz a többi alapanyaggal késztermékké való összeszerelése után a készítménynek a cikk fedőlapjára való réses felvitelét tartalmazza.

C példa

Egy készítményt tartalmazó fedőlappal rendelkező abszorbens cikk előállítás

A. A készítmény előállítása: Egy készítményt (A készítmény) a következő megolvasztott (vagyis folyékony) komponensek összekeverésével előállítunk: petrolátumot (kapható a Witco Corp.-től, Greenwich, CT, White Protopet-ként); sztearil-alkoholt

(kapható a Procter & Gamble Co.-tól, Cincinnati, OH, CO1897-ként); aloe extraktot (kapható a Madis Botanicals Inc.-től, S. Hackensack, NJ, Veragel Lipoid in Kaydol-ként) és a leírás 5. példája szerinti vegyületet összekeverjük. Ezeknek a komponenseknek tömegszázalékait az 1. táblázatban közöljük:

1. táblázat

Komponens	Tömeg%
Petrolátum	52,2
Sztearil-alkohol	36,9
Aloe	0,9
5. példa szerinti vegyület	10,0

B. Kezelt cikk előállításának kontakt rétes bevonással: Az A készítményt belehelyezünk egy 77°C-on működő melegített tankba. A készítményt ezt követően egy érintkezéses (kontakt) felhordó berendezéssel (például egy 5 nyílással rendelkező és 77°C-on működő Meltex EP45 hot melt ragasztót felhordó berendezés alkalmazásával) csíkos mintázatban alkalmazzuk egy cikk [a kereskedelemben Pampers® Premium (4. méretű) pelenkaként kapható a Procter & Gamble Company-től, Cincinnati, OH] fedőlapjára, ahol a csíkok a cikk hosszirányában futnak. Jellemzően 5 csíkot alkalmazunk, minden egyes csík 0,635 cm széles (azaz a cikkekben oldalirányban) és 29,845 cm hosszú, 12 g/m² (1,19 mg/cm²) ráalkalmazási mennyiségnél. A csíkok közötti távolság 0,787 cm.

D példa

Javított bőr-egészséget biztosító eljárás

Egy 9,07 kg-os, enyhe pelenkakiütést és bőrgyulladást mutató kisgyermeket legalább körülbelül 21 napig pelenkáztunk a C példa szerinti pelenka alkalmazásával. (A jellemző pelenkázási mód nappal 3-4 óránként csere és az éjszakai alvás előtt egy friss pelenka alkalmazása.) Ezen időszak alatt nem volt beavatkozás bőrvédő vagy nedvességet taszító termékek kézi alkalmazása formájában. A 21 napos időszak alatt a csecsemőnél csökkent erősségű pelenkakiütést figyeltünk meg.

E példa

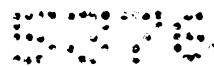
Javított bőr-egészséget biztosító eljárás

Egy aktív, 74,84 kg tömegű, inkontinens felnőtt, aki abszorbens cikket használ, és tartósan enyhe bőrgyulladásos, a C példa szerinti pelenkának megfelelő felnőtt inkontinencia terméket legalább körülbelül 5 napig alkalmazta. A felnőtt cikket az alkalmazó rutin módozatai szerint cseréltük. Ezen időszak alatt nem volt beavatkozás bőrvédő vagy nedvességet taszító termékek kézi alkalmazása formájában. Az 5 napos időszak végén az felnőtténél csökkent vagy feloldódott bőrgyulladást figyeltünk meg.

F példa

A bőr egészségének megtartására szolgáló eljárás

Egy 11,34 kg-os, pelenka kiütést és bőrgyulladást nem mutató kisgyermeknél középfülgyulladást diagnosztizáltak és szervezeti antibiotikus kúrát írtak elő. A hagyományos (kezeletlen) pelenkákkal tapasztaltak alapján a gondozó bőrgyulladás és/vagy pelenka kiütés kialakulását várja a laza bélsár eredményeképpen.



Ezért pelenkákat, például a C példa szerinti pelenkákat folyamatosan alkalmazott az antibiotikum szedése alatt. Ezen időszak alatt nem volt beavatkozás bőrvédő vagy nedvességet taszító termékek kézi alkalmazása formájában. Az alany nem mutatott bőrgyulladást vagy pelenka kiütést az antibiotikum szedés egész ideje alatt.

**A találmány szerinti vegyületek alkalmazása személyi
tisztálkodási készítményekben**

A találmány szerinti vegyületeket és készítményeket bármilyen bőrápolásnál alkalmazhatjuk, amely megfelelő enzim inhibitoros, különösen proteolitikus vagy lipolitikus enzim inhibitoros kezeléshez. Az ilyen készítmények egy találmány szerinti vegyület hatékony mennyiségét és egy személyi ápoló hordozóanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti vegyületeket és készítményeket rajthagyandó és leöblítendő pattanás elleni készítményekbe, arctejekbe és kondicionáló szerekbe, tusfürdő gélekbe, habzó és nem habzó arctisztítókba, kozmetikai szerekbe, kéz és testápoló oldatokba, rajthagyandó arc-hidratáló szerekbe és kozmetikai és tisztító törülőkendőkbe beletehetjük. Különösen a pattanás elleni hatással rendelkező készítmények érdekesek. Ezeket a termékeket mind a szakterületen ismert standard anyagokat felhasználó standard eljárások alkalmazásával állítjuk elő. Amikor személyi tisztítási készítményekben alkalmazzuk, akkor a vegyületeket (enzim inhibitorokat) előnyösen körülbelül 0,001%-nál nagyobb, még előnyösebben körülbelül 0,01%-nál nagyobb és legelőnyösebben körülbelül 0,1%-nál nagyobb, és előnyösen körülbelül 20%-nál kisebb, még

előnyösebben körülbelül 10%-nál kisebb és legelőnyösebben körülbelül 5%-nál kisebb mennyiségben alkalmazzuk. A következő hivatkozásokban azoknak a személyi tisztítási készítményeknek nem korlátozó példáit közöljük, amelyekbe beletehetünk egy találmány szerinti vegyületet, hogy az igényelt enzim gátló hatással rendelkező készítményt kapjunk.

Bőrtisztító szer: U.S.P. 5,641,479; U.S.P. 5,599,549; U.S.P. 5,585,104; U.S.P. 5,540,852; és U.S.P. 5,510,050 számú szabadalmi leírások.

Arc-pattanás elleni készítmények: U.S.P. 5,612,324; U.S.P. 5,587,176; U.S.P. 5,549,888 és U.S.P. 5,470,884 számú szabadalmi leírások.

Tusfürdő gélek: U.S.P. 5,650,384 és U.S.P. 5,607,678 számú szabadalmi leírások.

Kozmetikai szerek: U.S.P. 5,641,493; U.S.P. 5,605,894; U.S.P. 5,585,090 számú szabadalmi leírások.

Kéz-, arc- és testápoló oldatok: U.S.P. 4,939,179 és U.S.P. 5,607,980 számú szabadalmi leírások.

Kozmetikai és tisztító törlőkendők: U.S.P. 4,045,364 számú szabadalmi leírás; 1994. október 12-én nyilvánosságra hozott, EP 0 619 074 számú európai szabadalmi bejelentés; U.S.P. 4,975,217; U.S.P. 5,043,155 és U.S.P. 5,648,083 számú szabadalmi leírás.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazása gyógyászati készítményekben

A találmány szerinti vegyületeket és készítményeket alkalmazhatjuk olyan állapotok kezelésére is, mint például az elhí-

zottság. A lipáz inhibitorok láthatóan alkalmazhatók az elhízottság kezelésében, mivel a bélben található lipáz részleges gátlásával működnek. Lásd például az U.S.P. 5,643,874 számú szabadalmi leírást. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek alkalmasak ilyen kezeléshez. A találmány szerinti vegyületek jellemző előnye a vegyületeknek, polimer természetük következtében, a szájon át való bevétel utáni csökkent abszorpciója.

Az elhízottság kezelésén kívül a találmány szerinti vegyületeket és készítményeket alkalmazhatjuk a betegségek vagy állapotok széles választékának kezelésére és megakadályozására, beleértve azokat, amelyek az elhízottsággal társultan gyakran előfordulnak, beleértve a cukorbetegséget, magas vérnyomást, hiperlipidémiát és inzulin-ellenállási szindrómát. A vegyületeket és készítményeket a periodontális betegséggel szemben hatóanyagokként és megelőző szerekként alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti vegyületeket ennél fogva ezeknek az állapotoknak kezelésére vagy megelőzésére való alkalmazáshoz gyógyszerkészítményekké formálhatjuk. Standard gyógyszer formálási technikákat alkalmazunk, például a Remington's Pharmaceutical Sciences-ben, Mack Publishing Company, Eaton, Pa. (1990), közöltek.

A találmány szerinti készítmények a találmány szerinti vegyületen kívül gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot („hordozót”) tartalmaznak. A „gyógyászatilag elfogadható hordozóanyag” kifejezés a leírás szerinti értelemben egy vagy több kompatibilis szilárd vagy folyékony töltő hígítószer vagy kapszulázó anyagot jelent, amelyek emlísen beadásra alkalmasak. A

„kompatibilis” kifejezés a leírás szerinti értelemben azt jelenti, hogy a készítmény komponensei az illető vegyülettel és egymással oly módon összekeverhetők, hogy a szokásos alkalmazási helyzetekben nincs közöttük a készítmény gyógyászati hatékonyságát lényegesen csökkentő kölcsönhatás. A gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagnak természetesen kielégítően nagy tisztaságúnak és kielégítően kis toxicitásúnak kell lennie, hogy megfelelőnek tartsuk azokat a kezelendő állatnak, előnyösen emlősnek való beadásra.

A találmány szerinti készítmények számos, (például) orális, végbélen át történő, helyi, orrba, szembe vagy parenterális beadásra megfelelő forma bármelyikében lehetnek. Az igényelt beadás sajátos módjától függően alkalmazhatjuk a szakterületen jól ismert gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagok sorát. Ezek szilárd vagy folyékony töltőanyagok, hígítószeresek, hidrotrópok, felületaktív anyagok és kapszulázó anyagok. Adott esetben alkalmazható gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagok lehetnek azok, amelyek nem zavarják a találmány szerinti vegyület gátló aktivitását. Az vegyülettel kapcsolatosan alkalmazott hordozóanyag mennyisége elégséges a vegyület egység adagjának beadására szolgáló gyakorlati anyagmennyiség biztosításához. A találmány szerinti eljárásokban alkalmazható adagolási formák előállítására szolgáló technikákat és készítményeket a következő hivatkozásokban közlik, amelyek mindegyikét hivatkozásként tekintjük a leírásban: Modern Pharmaceutics, Chapter 9 and 10, Banker & Rhodes, szerkesztők (1979); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); és Ansel, Introduction to Pharmaceutical

Dosage Forms 2d Edition (1976).

Néhány olyan anyag, amely gyógyászati lag elfogadható hordozóanyagként vagy azok komponenseiként szolgálhat, például a cukrok, például laktóz, glükóz és szacharóz; keményítők, például kukoricakeményítő és burgonyakeményítő; cellulóz és származékai, például (karboxi-metil)cellulóz nátriumsó, etil-cellulóz és metil-cellulóz; porított tragakant; maláta; zselatin; talkum; szilárd kenőanyagok, például sztearinsav és magnézium-sztearát; kalcium-szulfát; növényi olajok, például mogyoró-olaj, gyapotmag-olaj, szezám-olaj, olívaolaj, kukoricaolaj és kakaócserje olaja; poliolok, például propilénglikol, glicerín, szorbit, mannit és polietilénglikol; alginsav; emulgeálószer ek, például a TWEENS; nedvesítőszer ek, például laurilé-szulfát nátriumsó; színező anyagok; aromaanyagok; tablettázó szer ek, stabilizáló szer ek; antioxidánsok; tartósítószer ek; pirogén-mentes víz; izotóniás sóoldat; és foszfát puffer oldatok.

Az illet ő vegyülettel együttesen alkalmazandó gyógyászati lag elfogadható hordozóanyag kiválasztását alapvet ően a vegyület beadási módja határozza meg.

Különösen a szervezeti beadáshoz való gyógyászati lag elfogadható hordozóanyagok a cukrok, keményítők, cellulóz és ezek származékai, maláta, zselatin, talkum, kalcium-szulfát, növényi olajok, szintetikus olajok, poliolok, alginsav, foszfát puffer oldatok, emulgeálószer ek, izotóniás sóoldat és pirogén-mentes víz. Parenterális beadáshoz előnyös hordozóanyagok a propilénglikol, etil-oleát, pirrolidon, etanol és szezám-olaj. A parenterális beadásra szolgáló készítményekben a gyógyászati lag

elfogadható hordozóanyag előnyösen legalább körülbelül 90 tömeg% a teljes készítményre vonatkoztatva.

Különféle orális adagolási formákat alkalmazhatunk, beleértve szilárd formákat, mint tablettákat, kapszulákat, szemcséket és ömlesztett porokat. Ezek az adagolási formák biztonságos és hatékony mennyiségű, szokásosan legalább körülbelül 5% és előnyösen körülbelül 25-50% közötti (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak. A tabletták préseltek, tablettá trituratumok, bélben oldódó bevonatos, cukor bevonatos, film bevonatos vagy többszörösen préselt tabletták lehetnek, amelyek megfelelő kötőanyagokat, kenőanyagokat, hígítószerket, dezintegráló szereket, színező anyagokat, aromaanyagokat, gördülékenységet elősegítő szereket és megolvasztó szereket tartalmazhatnak. A folyékony orális adagolási formák vizes oldatok, emulziók, szuszpenziók, nem pezsgő szemcsékből helyreállított oldatok és/vagy szuszpenziók és pezsgő készítményekből helyreállított pezsgő készítmények, amelyek megfelelő oldószerket, tartósítószerket, emulgeálószerket, szuszpendáló szereket, hígító szereket, édesítőszerket, megolvasztó szereket, színező anyagokat és ízesítő szereket tartalmaznak.

A szájon át való bevételhez szolgáló egység adag formák előállításához megfelelő gyógyászatilag elfogadható hordozóanyag a szakterületen jól ismert. A tabletták jellemzően hagyományos gyógyászatilag elfogadható hatás erősítő adalékanyagokat inert hígítószerket, például kalcium-karbonátot, nátrium-karbonátot, mannitot, laktózt és cellulózt; kötőanyagokat, például keményítőt, zselatint és szacharózt; dezintegráló szereket, például ke-

ményítőt, albinsavat és *croscarmellose*-t; kenőanyagokat, például magnézium-sztearátot, sztearinsavat és talkumot tartalmaznak. A porkeverékek gördülékenységének javítására síkosító anyagokat, például szilícium-dioxidot alkalmazhatunk. Színező anyagokat, például az FD&C festékeket a külső megjelenéshez adagolhatunk. Az édesítőszereket és aromaanyagokat, például aszpartamot, szacharint, mentolt, borsmentát és gyümölcsaromásokat rágható tabletákhoz alkalmazhatjuk hatást fokozó adalékanyagokként. A kapszulák jellemzően egy vagy több szilárd hígítószeret tartalmaznak az előzőekben közöltek közül. A hordozóanyag komponensek kiválasztása másodlagos megfontolásoktól függ, mint íz, költség és eltarthatóság, amelyek a találmány céljaira nem kritikusak, és a szakember könnyen előállíthatja azokat.

A perorális készítmények szintén folyékony oldatokat, emulziókat, szuszpenziókat és hasonlókat tartalmaznak. Az ilyen készítmények előállításához megfelelő gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagok a szakterületen jól ismertek. A szirupokhoz, elixírekhez, emulziókhoz megfelelő hordozóanyagok jellemző komponensei etanol, glicerin, propilénglikol, polietilénglikol, folyékony szacharóz, szorbit és víz. A szuszpenziókhoz jellemző szuszpendáló szerek a metil-cellulóz, (karboxi-metil)cellulóz nátriumsó, AVICEL RC-591, tragakant és nátrium-alginát; jellemző nedvesítőszerek a lecitin és polysorbate 80; és jellemző tartósítószerek a metil-parabén és nátrium-benzoát. A perorális folyékony készítmények egy vagy több előzőekben közölt komponenst, például édesítőszereket, aromaanyagokat és színezőanyagokat szintén tartalmazhatnak.

Az ilyen készítményeket hagyományos eljárásokkal, jellemzően pH érték vagy idő függő bevonatokkal be is vonhatjuk oly módon, hogy a találmány szerinti vegyületet a gyomor-bél traktusban a kívánatos helyi alkalmazás szomszédságában bocsátja ki vagy különböző időpontokban, az igényelt hatás megnyújtására. Az ilyen adagolási formák jellemzően egy vagy több cellulóz-acetát-ftalátot, poli(vinil-acetát)-ftalátot, (hidroxi-propil)-metil-cellulóz-ftalátot, etil-cellulózt, Eudragit bevonatot, viaszokat és sellakkot tartalmaznak, de nem korlátozódnak ezekre.

A találmány szerinti vegyületek szisztematikus szállításának elérésére alkalmazható egyéb vegyületek nyelv alatti, orális és nazális adagolási formákat tartalmaznak. Az ilyen készítmények jellemzően egy vagy több oldható töltőanyagot, például szacharózt, szorbitot és mannitot; és kötőanyagokat, például akácot, mikrokristályos cellulózt, (karboxi-metil)cellulózt és (hidroxi-propil)-metil-cellulózt tartalmaznak. Az előzőekben közölt síkosító anyagokat, kenőanyagokat, édesítőszereket, színezékeket, antioxidánsokat és aroma anyagokat szintén beletehetjük.

A találmány szerinti készítmények adott esetben egyéb gyógyszer hatóanyagokat tartalmazhatnak.

Beadási eljárások:

Az találmány szerinti vegyületeket és készítményeket beadhatjuk helyileg vagy szisztematikusan (systemically). A szisztematikus alkalmazás a találmány szerinti vegyületnek a test szöveteibe való juttatására szolgáló bármilyen eljárást tartalmaz, például intraarticuláris, intrathecális, epidurális, intramusculáris, transdermális,, intravénás, intraperitoneális, szubkután, szub-

lingual, rektális és orális beadást. A találmány szerinti vegyületeket előnyösen orálisan adagoljuk, amikor gyógyszerkészítményekként alkalmazzuk.

A beadandó vegyület sajátos adagolása, valamint a kezelés időtartama és az, hogy a kezelés helyi-e vagy szervezeti, egymástól független. Az adagolási és kezelési rend olyan tényezőktől is függ, mint az alkalmazott sajátos vegyület, a kezelési indikáció, a vegyület gátló aktivitása, az alany személyi adottságai (például testtömeg), a kezelési rendhez való alkalmazkodás és a kezelés bármilyen mellékhatásainak komolysága.

A szervezeti adagolásnál jellemzően körülbelül 5-3000 mg, még előnyösebben körülbelül 5-1000 mg, még előnyösebben körülbelül 10-100 mg találmány szerinti vegyületet adunk be naponta. Nyilvánvalóan ezek az adagolási tartományok csak példák, és a napi adagolást az előzőekben felsorolt tényezőktől függően beállíthatjuk.

Lokalizált állapotoknál a helyi adagolás előnyös. A bőrgyulladás kezeléséhez a vegyületet helyileg és esetenként alkalmazzuk gél, paszta, gyógykenőcs vagy kenőcs formájában. A kezelési mód így tükrözi az állapot természetét és szakterületen rendelkezésre álló bármilyen kiválasztott útvonalhoz való megfelelő készítményeket.

Az előzőek mindegyikénél, természetesen beadhatjuk a találmány szerinti vegyületeket külön vagy keverékeként, és a készítmények továbbá további gyógyszereket vagy gyógyszerkészítmény-kötőanyagokat tartalmazhatnak, ahogyan az indikációnak megfelelő.

G példa

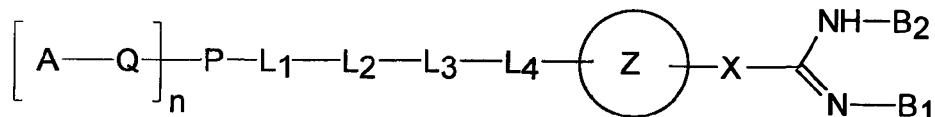
Orális alkalmazásra megfelelő találmány szerinti tablettát előállítunk, amely a következőket tartalmazza:

Komponens	Mennyiség
3.n példa szerinti vegyület	10 mg
Laktóz	120 mg
Kukoricakeményítő	70 mg
Talkum	4 mg
Magnézium-sztearát	1 mg

A találmány szerinti egyéb vegyületeket lényegében hasonló eredményekkel alkalmazzuk.

Szabadalmi igénypontok

1. A



általános képletű vegyületek és tautomereik, elfogadhat sóik és biológiailag hidrolizálható amidjaik, észterek és imidjeik – amelyek képletében

- (a) B^1 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propilcsoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport, egyetlen köté- sen keresztül a B^2 csoporthoz oly módon kapcsolt metilén- csoport, hogy B^1 és B^2 egy öttagú gyűrűt formál, és egyetlen köté- sen keresztül a B^2 csoporthoz oly módon kapcsolt másik metilén- csoport, hogy B^1 és B^2 egy hattagú gyűrűt formál;
- (b) B^2 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propilcsoport ál- tal alkotott csoportból kiválasztott csoport, egyetlen köté- sen keresztül a B^1 csoporthoz oly módon kapcsolt metilén- csoport, hogy B^1 és B^2 egy öttagú gyűrűt formál, és egyetlen köté- sen keresztül a B^1 csoporthoz oly módon kapcsolt másik metilén- csoport, hogy B^1 és B^2 egy hattagú gyűrűt formál;
- (c) X jelentése semmi, metilén- csoport és imid- csoport által alko- tott csoportból kiválasztott csoport;
- (d) Z jelentése aromás, szubsztituált vagy szubsztituálatlan, monociklusos vagy policiklusos, karbociklusos gyűrű vagy he- terociklusos gyűrű;
- (e) L^1 , L^2 és L^3 jelentése egyenként, egymástól függetlenül egy-

mástól függetlenül semmi, imid-, oxigéncsoport, -S-, -C(O)-, -CF₂- képletű csoport, alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil-, aril-alkenilcsoport, -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 és -C(O)-CH(R¹²)-N(R¹³)-Y- általános képletű csoportok által alkotott csoportból kiválasztott csoport:

- amely képletekben

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ és R¹¹ jelentése egymástól függetlenül alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil-, aril-alkenil, alkil-amino-, védett alkil-amino-, aril-amino-, védett aril-amino-, aril-alkil-amino-, védett aril-alkil-aminocsoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport:

R¹² jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil-, aril-alkenil, alkil-amino-, védett alkil-amino-, aril-amino-, védett aril-amino-, aril-alkil-amino-, védett aril-alkil-amino- és -AA csoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport, és -AA jelentése aminosav oldallánc, és

R¹³ jelentése hidrogénatom, vagy R¹² és R¹³ csoport együtt egy monociklusos vagy policiklusos, nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt formál, amelyhez az R¹³ csoport kötött, és

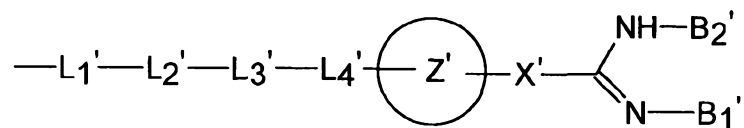
Y jelentése semmi vagy -C(O)-CH(R¹⁴)-N(R¹⁵)- általános képletű csoport,

R¹⁴ jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, cikloalkil-,

aril-, aril-alkil-, aril-alkenil, alkil-amino-, védett alkil-amino-, aril-amino-, védett aril-amino-, aril-alkil-amino-, védett aril-alkil-amino- és -AA csoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport, és -AA jelentése aminosav oldallánc, és

R^{15} jelentése hidrogénatom, vagy R^{14} és R^{15} csoport együtt egy második monociklusos vagy policiklusos, nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt formál, amelyhez az R^{15} csoport kötött;

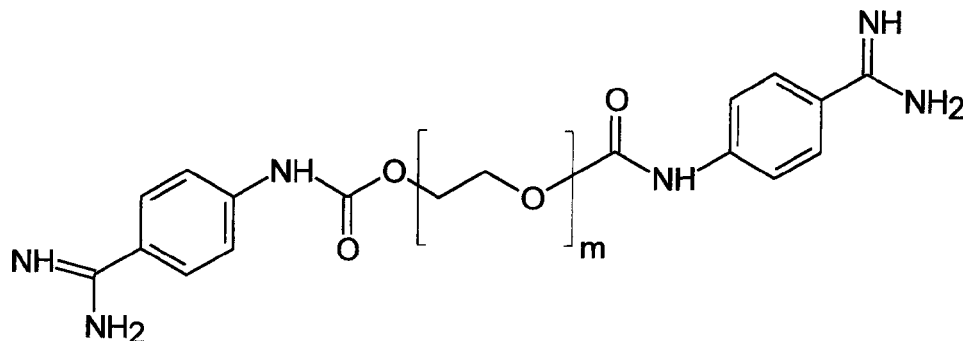
- (f) L^4 jelentése semmi vagy $-C(O)-$ képletű csoport;
- (g) P jelentése poli(alkilén-oxid) polimer, amelyet lineáris poli(alkilén-oxid), elágazó láncú poli(alkilén-oxid) és csillag poli(alkilén-oxid) által alkotott csoportból választunk ki;
- (h) n értéke körülbelül 1-100 közötti egész szám;
- (i) Q jelentése semmi vagy oxigénatom; és
- (j) A jelentése semmi, alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil-, aril-alkenil-, Z' csoport által alkotott csoportból kiválasztott csoport, Z' jelentése telített, telítetlen vagy aromás, monociklusos vagy policiklusos, karbociklusos gyűrű vagy heterociklusos gyűrű, $-C(O)-Z'$ és $-C(O)-R^{15}-CF_3$ általános képletű csoport, R^{15} jelentése semmi vagy alkilcsoport, és



általános képletű csoport – amely képletben L^1 , L^2 , L^3 ,

B^{1'} és B^{2'} jelentése az L¹-re, L²-re, L³-ra, B¹-re, illetve B²-re definiált;

amely vegyületek eltérők az



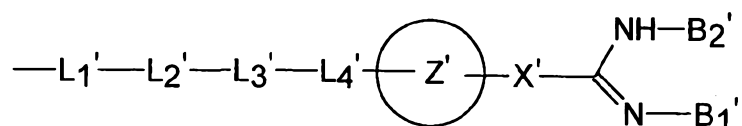
(I) általános képletű vegyületektől — amely képletben m értéke körülbelül 3-500 közötti egész szám.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben B¹ és B² jelentése egyenként hidrogénatom, P jelentése egy lineáris poli(alkilén-oxid) monomer, és n értéke 1.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P jelentése [M]_m általános képletű csoport — amely képletben M jelentése egy etilén-oxid monomer, m értéke körülbelül 5-1000 közötti egész szám, Q jelentése pedig oxigéncsoport.

4. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése imidcsoport és A jelentése alkilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Q jelentése oxigénatom, és A jelentése

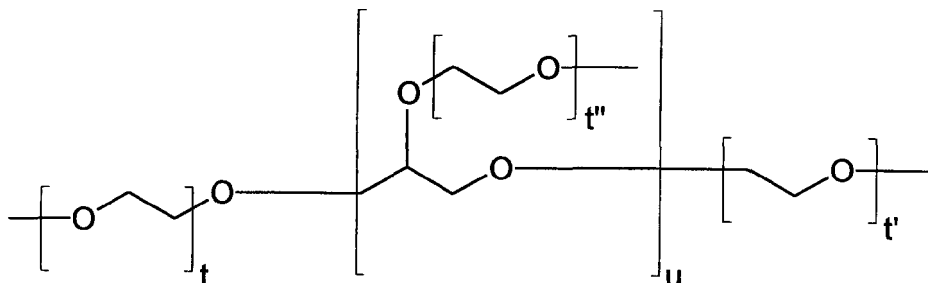


általános képletű csoport — amely képletben L^{1'}=L¹, L^{2'}=L², L^{3'}=L³, L^{4'}=L⁴, Z'=Z, X'=X, B^{1'}=B¹ és B^{2'}=B².

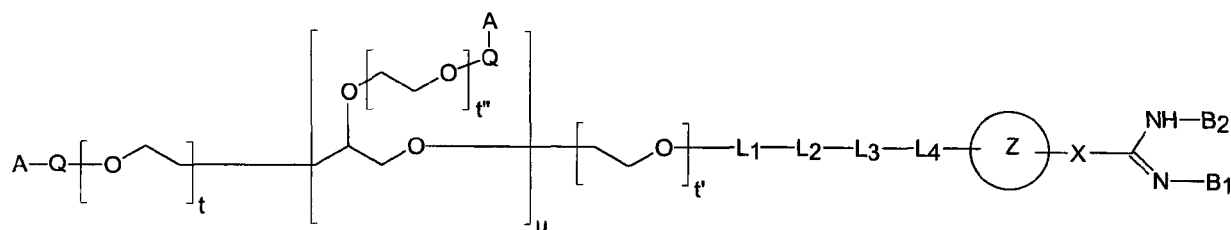
6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben B¹ és

B² jelentése egyenként hidrogénatom, P jelentése pedig elágazó láncú poli(alkilén-oxid).

7. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P jelentése

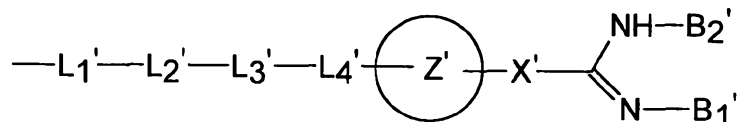


általános képletű csoport – amely képletben u értéke körülbelül 1-10 közötti egész szám, és t'' értéke 4-990 közötti egész szám; és amely vegyületek a



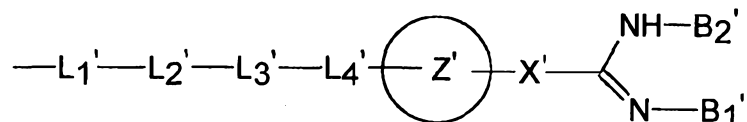
általános képlettel jellemezhetők; és n értéke u+1, és Q jelentése semmi.

8. A 6. vagy 7. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben A jelentése



általános képletű csoport – amely képletben L^{1'}=L¹, L^{2'}=L², L^{3'}=L³, L^{4'}=L⁴, Z'=Z, X'=X, B^{1'}=B¹ és B^{2'}=B².

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P jelentése egy csillag poli(alkilén-oxid), Q jelentése oxigénatom, és A jelentése



általános képletű csoport - amely képletben $L_1'=L^1$, $L_2'=L^2$, $L_3'=L^3$, $L_4'=L^4$, $Z'=Z$, $X'=X$, $B_1'=B^1$ és $B_2'=B^2$.

10. Készítmény, amely:

- (I) egy előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületet; és
- (II) egy, a bőrápoló hordozók, személyi ápoló hordozók és gyógyászatilag elfogadható hordozók által alkotott csoportból választott hordozóanyagot tartalmaz.

száz nelli

R

A meghatalmazott:

Heller György
szabadalmi képviselő
az M.B.G. & A. Nemzetközi
Szabadalmi Irodáján
H-1052 Budapest, Andrássy út 143.
telefon: 34-24-112, fax: 34-24-323