



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.07.31

(21) Номер заявки
201490100

(22) Дата подачи заявки
2012.06.22

(51) Int. Cl. **A61Q 17/00** (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01)
A61Q 5/02 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)

(54) ПРОЛЕКАРСТВА НА ОСНОВЕ КОНЬЮГАТОВ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ АГЕНТОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 1770/DEL/2011; 61/514,305

(32) 2011.06.22; 2011.08.02

(33) IN; US

(43) 2014.11.28

(86) PCT/US2012/043717

(87) WO 2012/177986 2012.12.27

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ВАЙОМИ ТЕРАПЕУТИКС
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:
**Банат Абхижит С., Манеш Гаутхами,
Гокхале Ражеш С., Шах Сайали
С., Сенгупта Шиладитиа, Прасад
Судхананд, Гхош Сумана, Чавран
Суреш Р., Арора Нидхи, Редди Д.
Сридхар, Мишра Маллика, Бажаж
Кирти (IN)**

(74) Представитель:
**Гизатуллина Е.М., Лыу Т.Н., Угрюмов
В.М. (RU)**

(56) WO-A2-2008089185

WO-A2-2008034019

YANG H. ET AL.: "Penicillin V-
conjugated PEG-PAMAM star polymers", JOURNAL
OF BIOMATERIALS SCIENCE. POLYMER
EDITION, VSP, UTRECHT, NL, vol. 14,
no. 10, 1 October 2003 (2003-10-01), pages
1043-1056, XP008085754, ISSN: 0920-5063, DOI:
10.1163/156856203769231556, the whole document

WO-A2-2007023398

US-A1-2007292404

AGNIESZKA K. MUSZANSKA ET AL.:
"Pluroniclysozyme conjugates as anti-adhesive and
antibacterial bifunctional polymers for surface
coating", BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE
PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 32,
no. 26, 5 May 2011 (2011-05-05), pages
6333-6341, XP028097289, ISSN: 0142-9612, DOI:
10.1016/J.BIOMATERIALS.2011.05.016 [retrieved
on 2011-05-11], the whole document

GUIOTTO ANDREA ET AL.: "PEGylation
of the antimicrobial peptide nisin A: Problems and
perspectives", IL FARMACO, ELSEVIER FRANCE
* EDITIONS SCIENTIFIQUES ET MEDICALES,
IT, vol. 58, no. 1, 1 January 2003 (2003-01-01),
pages 45-50, XP002513890, ISSN: 0014-827X,
DOI: 10.1016/S0014-827X(02)01301-0, the whole
document

WO-A1-9015628

(57) В настоящем изобретении предложены пролекарства на основе конъюгатов противогрибковых агентов, получаемые путем связывания по меньшей мере одного противогрибкового агента по меньшей мере с одним линкером и носителем, а также их применение для лечения или предотвращения грибковых инфекций. Пролекарства имеют формулу (i) $(AFA)_m-X-(L)_n$; (ii) $[(AFA)_m-X]_p-L$ или (iii) $AFA-[X-(L)_n]_q$, где AFA представляет собой противогрибковый агент; L представляет собой носитель; X представляет собой линкер; m составляет от 1 до 10; n составляет от 2 до 10; m' составляет от 1 до 10; p составляет от 1 до 10; n' составляет от 1 до 10; q составляет от 1 до 10 при условии, что оба q и n' одновременно не равняются 1.

Родственные заявки

Заявка на настоящий патент испрашивает приоритет в соответствии с одним или более параграфов из § 119(a)-119(d) раздела 35 Свода законов США на основании заявки на патент Индии № IN 1770/DEL/201, поданной 22 июня 2011 г., и в соответствии с § 119(e) раздела 35 Свода законов США на основании предварительной заявки на патент США № 61/514305, поданной 2 августа 2011 г., содержание которых включено в настоящее изобретение во всей полноте посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к области средств личной гигиены. В частности, настоящее изобретение относится к противогрибковым и антибактериальным пролекарствам на основе конъюгатов, полученным путем связывания противогрибкового агента со линкером(ами) или носителем(ями), и наночастицам, содержащим указанные пролекарства на основе конъюгатов. Настоящее изобретение также относится к конъюгированным пролекарствам в форме наночастиц. Настоящее изобретение также относится к неконъюгированным противогрибковым и антибактериальным агентам в форме наночастиц, размещенных вдоль одного или нескольких липидов.

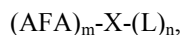
Уровень техники

Перхоть представляет собой хроническое заболевание кожи головы, которое приводит к шелушению и отслаиванию кожи. Причины возникновения перхоти до конца не изучены. В настоящее время наиболее вероятной причиной считается развитие грибов рода *Malassezia* (Dawson, Thomas L., J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. (2007), 12:1519). Рост этих грибов *in vitro* сильно зависит от внешних липидов (Chen TA, Hill PV 2005, Vet Dermatol 16:4). Липидную зависимость *Malassezia* можно объяснить выраженным недостатком гена синтазы жирных кислот (Jun Xu, et al PNAS, 2007, 104:18730). Кроме того, неспособность к синтезу жирных кислот может быть компенсирована наличием ряда секретируемых липаз, способствуя образованию липидов организма-хозяина. Следовательно, при помощи таких липаз эти грибки метаболизируют триглицериды, содержащиеся в кожном сале, с образованием продуктов обмена липидов. Проникновение некоторых из таких продуктов обмена липидов через наружный слой эпидермиса, роговой слой, приводит к воспалительной реакции у восприимчивых людей, которая нарушает гомеостаз, вызывая расслоение клеток рогового слоя. Первичное лечение перхоти представляет собой местное нанесение противогрибковых агентов, которые снижают содержание *Malassezia* на коже головы. Как правило, противогрибковые агенты наносят на кожу головы в качестве компонента шампуня или другой композиции для ухода за волосами. Тем не менее, средства против перхоти находятся в контакте с кожей головы в течение короткого времени, что делает необходимым продолжительное повторяющееся применение композиции для ухода за волосами. Прогресс в данной области техники заключается в обеспечении надежного лечения перхоти с длительным эффектом.

С учетом вышеизложенного существует потребность в средствах против перхоти, которые обеспечивают более длительное действие, а также просты и недороги в изготовлении.

Сущность изобретения

В настоящем документе описаны новые противогрибковые пролекарства на основе конъюгатов, полученные при помощи связывания по меньшей мере одного противогрибкового агента с по меньшей мере одним линкером и/или носителем. В некоторых вариантах реализации пролекарство на основе конъюгата имеет общую формулу



где AFA представляет собой противогрибковый агент;

L представляет собой носитель;

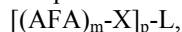
X представляет собой линкер;

m изменяется от 2 до 10;

n изменяется от 2 до 10.

Как правило, m составляет 2, 3, 4 или 5; n составляет 2, 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах реализации пролекарство на основе конъюгата имеет общую формулу



где AFA представляет собой противогрибковый агент;

L представляет собой носитель;

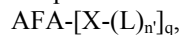
X представляет собой линкер;

m' изменяется от 1 до 10; и

p изменяется от 1 до 10.

Как правило, m' составляет 1, 2, 3, 4 или 5; p составляет 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах реализации оба m' и p составляют 1.

В некоторых вариантах реализации пролекарство на основе конъюгата имеет общую формулу



где AFA представляет собой противогрибковый агент;

L представляет собой носитель;

X представляет собой линкер;

n' изменяется от 1 до 10;

q изменяется от 1 до 10 при условии, что оба n' и q одновременно не составляют 1.

Как правило, n' составляет 1, 2, 3, 4 или 5. В целом, q составляет 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах реализации q составляет 1 и n' составляет 2.

Если конъюгат содержит два или более противогрибковых и агентов, такие агенты могут быть одинаковыми или различными. Аналогично, если конъюгат содержит два или более носителей, такие носители могут быть одинаковыми или различными.

В настоящем документе также описаны композиции для личной гигиены, содержащие эффективное количество противогрибкового и антибактериального пролекарства на основе конъюгата, описанного в настоящем документе.

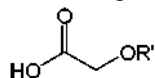
В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения перхоти, включающий нанесение композиции для личной гигиены, описанной в настоящем документе, на кожу головы пациента, нуждающегося в данном лечении.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения акне, включающий нанесение композиций для личной гигиены, описанных в настоящем документе, на кожу пациента, нуждающегося в данном лечении.

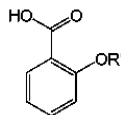
Краткое описание чертежей

На фиг. 1A-21 представлены пролекарства на основе конъюгатов, носители и линкеры, приведенные в качестве примеров.

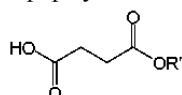
На фиг. 13 и 14 RC_2OH может быть выбран из, но не ограничивается ими, карбоновой кислоты, выбранной из насыщенной или ненасыщенной жирной кислоты, содержащей от C_8 до C_{26} углеродную цепь; полимера с терминальной функциональной группой $-CO_2H$ (например, СМГК (сополимер молочной и гликолевой кислот), ПМК (полимолочная кислота), HO_2C -ПЭГ- CO_2H и т.п.); антибактериального агента, содержащего функциональную группу $-CO_2H$; альфа-гидроксикислоты; бета-гидроксикислоты; азелаиновой кислоты; адапалена; гликолевой кислоты или ее производных формулы



где R' может представлять собой антибактериальный агент, содержащий функциональную группу $-CO_2H$ или карбоновую кислоту, которую можно использовать для регулирования "гидрофильно-липофильного баланса" конъюгата (например, СМГК); салициловой кислоты или ее производных формулы

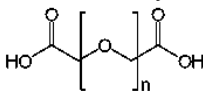


где R' может представлять собой антибактериальный агент, содержащий функциональную группу $-CO_2H$, или карбоновую кислоту, которую можно использовать для регулирования "гидрофильно-липофильного баланса" конъюгата (например, СМГК); аминокислоты или пептида, 10-ундеценной кислоты, янтарной кислоты или ее производных формулы

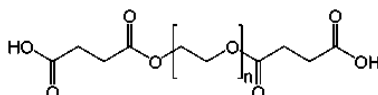


где R'' представляет собой антибактериальный агент, содержащий функциональную группу $-OH$, или спирт, который можно использовать для регулирования "гидрофильно-липофильного баланса" конъюгата (например, HO -ПЭГ- OH).

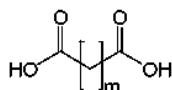
На фиг. 17 и 20 $R(CO_2H)_2$ может представлять собой любую дикарбоновую кислоту, например, $R(CO_2H)_2$ может быть выбран из азелаиновой кислоты, двухосновные оксакислоты формулы



где n составляет от 1 до 500,
ПЭГ-дисулфинат формулы



где n составляет от 1 до 500;
дискислоты формулы



где m составляет от 1 до 28;

аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, полимер с функциональной группой $-\text{CO}_2\text{H}$ на обоих концах (например, $\text{HO}_2\text{C}-\text{ПЭГ}-\text{CO}_2\text{H}$); или природного или искусственного линкера с функциональной группой $-\text{CO}_2\text{H}$ на обоих концах.

Фиг. 22 представляет собой схематическое изображение конъюгированного пролекарства согласно настоящему изобретению.

На фиг. 23 и 24 представлено распределение по размерам наночастиц, содержащих ундецилен клиндамицина (фиг. 23) и лаурат клиндамицина (фиг. 24), описанные в настоящем документе.

Фиг. 25-27 представляют собой микрофотографии чашек для исследований с агаровой средой конъюгатов на основе ТЭГ (фиг. 25), конъюгатов на основе метилена и этилена (фиг. 26), КМР (кетоконазол-метилен-пальмитат) и КАН (кетон-*N*-гексадецил-ацетамид) конъюгатов (фиг. 27). Используемые концентрации лекарственных средств составляли от 0,0625 мкг/мл до 16 мкг/мл (фиг. 25), от 0,0625 мкг/мл до 8 мкг/мл совместно с контрольными веществами для определения роста, физраствором и 1% раствором ДМСО (фиг. 26), и 0,125 мкг/мл и 4 мкг/мл (фиг. 27).

Фиг. 28 представляет собой фотографию репрезентативной зоны ингибирования, определенной при помощи способа диффузии в агар.

Фиг. 29 представляет собой линейный график, демонстрирующий сравнение биологической активности, определяемой размерами зон ингибирования, для случаев контрольного кетоконазола, кетоконазол-метилен-пальмитата (КМР) и отрицательного контроля кетон-*N*-гексадецил-ацетамидом (КАН). Пролечарственные конъюгаты содержат сложноэфирные связи, в то время как КАН содержит амидные связи.

Фиг. 30 представляет собой линейный график, демонстрирующий исследование активности по времени гибели *M. furfur* в присутствии кетоконазола и кетоконазол-метилен-каприлата (КМС) в концентрации 0,25 мкг/мл.

Фиг. 31А представляет собой линейный график, демонстрирующий исследование активности по времени гибели *M. furfur* в присутствии КМС в различных концентрациях. Концентрация пролекарства КМС изменялась от 0,125 до 1,0 мкг/мл.

Фиг. 31В представляет собой линейный график, демонстрирующий исследование активности по времени гибели *M. furfur* в присутствии неконъюгированного кетоконазола в различных концентрациях. Концентрация пролекарства кетоконазола изменялась от 0,125 до 1,0 мкг/мл.

Фиг. 32А-32С представляют собой схематическое изображение внутрифолликулярного удерживания наночастиц и улучшения усваивания лекарственного средства грибами или микроорганизмами. Фиг. 32А представляет собой схематическое изображение поперечного сечения волосяного фолликула с присутствием микроорганизмов в роговом слое. Также показаны наночастицы, удерживаемые во внутрифолликулярном пространстве вблизи эпидермиса, которые медленно и непрерывно просачиваются наружу вместе с потом и кожным салом. Фиг. 32В представляет собой схематическое представление взаимодействия сохранившихся наночастиц, высвобождающих лекарственное средство и липидные фрагменты, с микроорганизмами. Присутствие липидных фрагментов (которые выступают в качестве питательной среды для липофильных микроорганизмов) улучшает усваивание сохранившихся наночастиц и/или высвобожденного лекарственного средства, что приводит к гибели клеток. Фиг. 32С представляет собой схематическое представление варианта реализации наночастицы, описанного в настоящем документе.

Подробное описание изобретения

В настоящем документе описаны новые противогрибковые пролекарства на основе конъюгатов, полученные путем связывания по меньшей мере одного противогрибкового агента с по меньшей мере одним носителем, связанным напрямую или через линкер. Также в настоящем документе описаны наночастицы, содержащие неконъюгированный противогрибковый или антибактериальный агент и липид.

Композиции, описанные в настоящем документе, (например, противогрибковые композиции на основе конъюгатов, наночастицы, содержащие такие композиции, и наночастицы, содержащие неконъюгированный противогрибковый или антибактериальный агент и липид) можно применять для лечения грибковых инфекций. Композиции, описанные в настоящем документе, можно применять локально (например, местно) или системно.

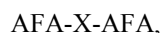
Композиции, описанные в настоящем документе, можно применять в качестве композиций для личной гигиены, таких как композиции для ухода за волосами и композиции для ухода за кожей. Такие композиции для личной гигиены можно применять для лечения или предотвращения перхоти. Композиции, описанные в настоящем документе, также можно применять для лечения или предотвращения акне. В некоторых вариантах реализации композицию, описанную в настоящем документе, можно применять для лечения грибковой инфекции. Например, композицию, описанную в настоящем документе, можно применять для лечения орального/вагинального кандидоза, дерматофитоза (лишайных заболеваний волосистых участков тела и головы, а также бороды, паховой области и стоп), инфекций ногтей, ушных инфекций и т.п.

В некоторых вариантах реализации пролекарство на основе конъюгата имеет общую формулу



где AFA представляет собой противогрибковый агент; L представляет собой носитель; и X представляет собой линкер.

В некоторых вариантах реализации противогрибковое пролекарство на основе конъюгата имеет общую формулу



где AFA представляет собой и

X представляет собой линкер.

Не желая быть связанными с теорией, полагают, что конъюгированные пролекарства согласно настоящему изобретению обеспечивают ряд преимуществ по сравнению с неконъюгированным противогрибковым и/или антибактериальным агентом. Например, состав конъюгированных пролекарств в форме наночастиц позволяет обеспечить лучшее удерживание в микротрещинах кожи тела и головы. Это, в свою очередь, позволяет улучшить время удерживания на коже тела и/или головы; что приводит к снижению требуемого количества активного агента и улучшает биодоступность. Линкер и/или носитель могут обеспечивать синергетический эффект. Кроме того, линкер и/или носитель могут способствовать проникновению. Конъюгированные пролекарства также могут обеспечивать замедленное высвобождение противогрибкового агента, тем самым обеспечивая лучшую фармакокинетику.

Наночастицы.

Пролекарства на основе конъюгатов и неконъюгированные противогрибковые агенты можно получать в форме частиц, например, нано- или микрочастиц. Получение пролекарств на основе конъюгатов или неконъюгированных лекарственных средств в форме частиц может являться предпочтительным. Например, частицы могут лучше задерживаться в микротрещинах кожи тела или головы, таким образом обеспечивая надежный длительный эффект. Соответственно, это дает возможность использовать меньшие концентрации противогрибковых или антибактериальных агентов по сравнению с обычными противогрибковыми или антибактериальными агентами.

Термин "наночастица", используемый в настоящем документе, относится к частицам размером от 10^{-9} или одной миллиардной метра до 10^{-6} или 1 миллионной метра. Термин "наночастица" включает наносферы; наностержни; нанооболочки и нанопризмы; и эти наночастицы могут быть частью наносети. Термин "наночастицы" также включает частицы липосом и липидов нанометрового размера. Частицы могут быть, например, монодисперсными или полидисперсными, а изменение диаметра частиц данной дисперсии может изменяться, например, от примерно 0,1 до сотен нм.

Не ограничиваясь, можно получать по меньшей мере семь видов наночастиц: (1) наночастицы, полученные из полимера или другого материала, на котором пролекарство на основе конъюгата абсорбируется/адсорбируется или образует покрытие на ядре наночастицы; (2) наночастицы, полученные из ядра, образованного пролекарством на основе конъюгата, которое покрыто полимером или другим материалом; (3) наночастицы, полученные из полимера или другого материала, с которым ковалентно связано пролекарство на основе конъюгата; (4) наночастицы, полученные из пролекарства на основе конъюгата или других молекул; (5) наночастицы, полученные таким образом, что они содержат, в целом, гомогенную смесь пролекарства на основе конъюгата с наночастицами или другими нелекарственными средствами; (6) наночастицы чистого лекарственного средства или смеси лекарственных средств с покрытием ядра пролекарства на основе конъюгата; и (7) наночастицы, полностью состоящие из пролекарства на основе конъюгата. Помимо наночастиц, описанных выше в отношении конъюгированных пролекарств, также можно получать аналогичные виды наночастиц с неконъюгированными противогрибковыми или антибактериальными агентами.

В некоторых вариантах реализации размер наночастиц составляет от примерно 1 до примерно 1000 нм, от примерно 50 до примерно 500 нм, от примерно 100 до примерно 250 нм или от примерно 200 до примерно 350 нм. В одном из вариантов реализации размер наночастиц составляет от примерно 100 до примерно 1000 нм. В другом варианте реализации размер наночастиц составляет от примерно 80 до примерно 200 нм. В одном из вариантов реализации размер наночастиц составляет от примерно 50 до примерно 500 нм. В некоторых вариантах реализации размер наночастиц составляет примерно 158 нм, примерно 218 нм или примерно 305 нм. В некоторых вариантах реализации размер наночастиц составляет примерно 337 нм, примерно 526 нм, примерно 569 нм, примерно 362 нм, примерно 476 нм, примерно 480 нм, примерно 676 нм, примерно 445 нм, примерно 434 нм, примерно 462 нм, примерно 492 нм, примерно 788 нм, примерно 463 нм или примерно 65 нм.

Как правило, наночастицы, описанные в настоящем документе, имеют узкое распределение по размерам, определяемое в виде коэффициента полидисперсности (Кп). Термин "коэффициент полидисперсности", используемый в настоящем документе, является мерой ширины распределения по размерам в образце, и обычно определяется как относительная дисперсия корреляционного распределения коэффициентов затухания, как известно специалисту в данной области техники. См, В J. Fiskens, "Revisiting the method of cumulants for the analysis of dynamic light-scattering data," *Applied Optics*, 40(24), 4087-4091 (2001) для обсуждения кумулянтного диаметра и полидисперсности. В целом, полидисперсность наночастиц, описанных в настоящем документе, составляет меньше чем примерно 0,8. В некоторых вариантах реализации полидисперсность наночастиц составляет меньше чем примерно 0,5, меньше чем примерно

0,4, меньше чем примерно 0,3, меньше чем примерно 0,25, меньше чем примерно 0,2, меньше чем примерно 0,15, меньше чем примерно 0,1 или меньше чем примерно 0,05. В некоторых вариантах реализации полидисперсность наночастиц составляет примерно 0,072, примерно 0,1, примерно 0,149, от примерно 0,236, примерно 0,165, примерно 0,221, примерно 0,177, примерно 0,213, примерно 0,264, примерно 0,241, примерно 0,251, примерно 0,273, примерно 0,211, примерно 0,181, примерно 0,249, примерно 0,298, примерно 0,348 или примерно 0,282.

Не ограничиваясь, наночастица может содержать другие компоненты в дополнение к конъюгату пролекарства, описанного в настоящем документе, или неконъюгированному лекарственному средству. Например, наночастица может содержать один или более полимеров, анионных полимеров, катионных полимеров, амфифильных полимеров, поверхностно-активных веществ, липидов, фосфолипидов, катионных липидов, амфифильных липидов, вспомогательных веществ и т.п.. В случае присутствия в наночастице, каждый и дополнительных компонентов может содержаться в количестве в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 90%, например, от примерно 0,01 до примерно 80%, от примерно 0,01 до примерно 70%, от примерно 0,01 до примерно 60%, от примерно 0,01 до примерно 50%, от примерно 0,01 до примерно 40%, от примерно 0,01 до примерно 30% или от примерно 0,01 до примерно 25% от общей массы наночастицы. Понятно, что содержание компонента не зависит от содержания второго компонента в липосоме или эмульсии.

В некоторых вариантах реализации дополнительный компонент представляет собой соединение вида стеариновая кислота-ПЭГ-стеариновая кислота или лецитин.

Поверхностно-активное вещество, которое может быть добавлено к наночастице, может представлять собой любой анионное, катионное, амфолитное или неионогенное поверхностно-активное вещество. Примеры анионных поверхностно-активных веществ включают сложные жирные эфиры, такие как стеарат натрия, олеат калия и непольностью отверждающийся жирнокислый натрий; алкилсульфаты, такие как додецилсульфат натрия, додецилсульфат три(2-гидроксиэтил)аммония и октадецилсульфат натрия; бензолсульфонаты, такие как нонилбензолсульфонат натрия, додецилбензолсульфонат натрия, октадецилбензолсульфонат натрия и дифениловый эфир додецилдисульфата натрия; нафталинсульфонаты, такие как додецилнафталинсульфонат натрия и продукты конденсации формальдегида и нафталинсульфокислоты; сульфосукцинаты, такие как дидодецилсульфосукцинат натрия и диоктадецилсульфосукцинат натрия; полиоксиэтиленсульфаты, такие как полиоксиэтилендодециловый эфир сульфата натрия, полиоксиэтилендодециловый эфир сульфата три(2-гидроксиэтил)аммония, полиоксиэтиленоктадециловый эфир сульфата натрия и полиоксиэтилендодецилфениловый эфир сульфата натрия; и фосфаты, такие как додецилфосфат калия и октадецилфосфат натрия. Примеры катионных поверхностно-активных веществ включают соли алкиламинов, такие как ацетат октадециламмония и аминокетат кокосового масла; и четвертичные соли аммония, такие как хлорид додецилтриметиламмония, хлорид октадецилтриметиламмония, хлорид диоктадецилдиметиламмония и хлорид додецилбензилдиметиламмония. Примеры амфолитных поверхностно-активных веществ включают алкилбетаины, такие как додецилбетаин и октадецилбетаин; и аминокислоты, такие как додецилдиметиламинооксид. Примеры неионогенных поверхностно-активных веществ включают алкиловые эфиры полиоксиэтилена, такие как додециловый эфир полиоксиэтилена, гексадециловый эфир полиоксиэтилена, октадециловый эфир полиоксиэтилена и 9-октадецениловый эфир полиоксиэтилена; фениловые эфиры полиоксиэтилена, такие как октилфениловый эфир полиоксиэтилена и нонилфениловый эфир полиоксиэтилена; оксирановые полимеры, такие как полиэтиленоксид и сополимер этиленоксида и пропиленоксида; сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, такие как сложный эфир сорбитана и додекановой кислоты, сложный эфир сорбитана и гексадекановой кислоты, сложный эфир сорбитана и октадекановой кислоты, сложный эфир сорбитана и 9-октадеценновой кислоты, сложный триэфир сорбитана и 9-октадеценновой кислоты, сложный эфир полиоксиэтиленсорбитана и додекановой кислоты, сложный эфир полиоксиэтиленсорбитана и гексадекановой кислоты, сложный эфир полиоксиэтиленсорбитана и октадекановой кислоты, сложный триэфир полиоксиэтиленсорбитана и октановой кислоты, сложный эфир полиоксиэтиленсорбитана и 9-октадеценновой кислоты и сложный триэфир полиоксиэтиленсорбитана и 9-октадеценновой кислоты; сложные эфиры сорбита и жирных кислот, такие как сложный тетраэфир полиоксиэтиленсорбита и 9-октадеценновой кислоты; сложные эфиры глицерина и жирных кислот, такие как сложный эфир глицерина и октадекановой кислоты и сложный эфир глицерина и 9-октадеценновой кислоты; полиалкиленоксидные блок-сополимеры, такие как поллоксамеры (коммерчески доступные под товарным знаком PLURONIC® (BASF)).

Подходящие коммерчески доступные амфотерные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, MIRANOL® HMA лауроамфоацетат натрия (38% твердого вещества) и MIRANOL® ULTRA L32 лауроамфоацетат натрия, производимый Rhodia Novacare (Cranbury, N.J.). Подходящие коммерчески доступные этоксилаты линейный спиртов включают, но не ограничиваются ими, SURFONIC® L12-6 шестимольный этоксилат линейного первичного спирта с 10-12 атомами углерода, доступный от Huntsman Performance Products (The Woodlands, Tex.). Подходящие коммерчески доступные алкилсульфаты включают, но не ограничиваются ими, POLYSTEP® B-29 октилсульфат натрия, дос-

тупный от Stepan Company (Northfield, 111.). Подходящие коммерчески доступные неионогенные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, полигликолевые эфиры оксоспиртов, такие как GENAPOL® UD 070 CI полигликолевый эфир 1-оксоспирта (7 EO), доступный от Clariant Corporation (Cranbury, N.J.). Подходящие коммерчески доступные линейные алкилбензолы сульфокислот и их соли включают, но не ограничиваются ими, NAXSOFT® 98S додецилбензолсульфокислоту и NAXSOFT® 40S додецилбензолсульфонат натрия, доступные от Nease Corporate (Cincinnati, Ohio).

В некоторых вариантах реализации поверхностно-активное вещество представляет собой ПЭГ-35 гидрогенизированное касторовое масло, полоксамер 188 или лауретсульфат натрия.

Некоторые примеры, материалов, которые могут выступать в качестве вспомогательных веществ, включают (1) сахара, такие как маннит, лактоза, мальтоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) смазывающие агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозитория; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль (ПЭГ); (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апиогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) pH буферные растворы; (21) сложные полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; (22) объемобразующие агенты, такие как полипептиды и аминокислоты; (23) компоненты сыворотки, такие как сывороточный альбумин, ЛПВП (липопротеин высокой плотности) и ЛПНП (липопротеин низкой плотности); (22) C₂-C₁₂ спирты, такие как этанол; и (23) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах.

В некоторых вариантах реализации вспомогательное вещество представляет собой маннит.

Не ограничиваясь, конъюгат можно получать в форме любых наночастиц, включая, но, не ограничиваясь ими, липосомы, эмульсии, микроэмульсии, наноэмульсии, системы доставки лекарственных средств с самопроизвольным формированием микроэмульсии (SMEDDS), полимерные наночастицы, твердые липидные наночастицы, наноструктурированные жидкие кристаллы и т.п.

В некоторых вариантах реализации конъюгированное пролекарство или неконъюгированное лекарственное средство можно получать в форме липосом. Термин "липосома", используемый в настоящем документе, охватывает любые вещества, заключенные в липидный слой, который может являться однослойным или двухслойным. Липосомы можно характеризовать по типу и размеру мембраны. В данной области техники липосомы также включают липосомные везикулы. Липосомы образуются из молекул липидов, содержащих удлиненные неполярные (гидрофобные) и полярные (гидрофильные) части. Гидрофобные и гидрофильные части молекулы, предпочтительно расположены на двух концах удлиненной молекулярной структуры. При диспергировании таких липидов в воде они самопроизвольно образуют двухслойные мембраны, называемые ламеллами, или самоупорядоченные везикулы. Ламеллы состоят из двух однослойных стенок из молекул липидов, неполярные (гидрофобные) поверхности которых обращены друг к другу, а полярные (гидрофильные) поверхности обращены к водной среде. Мембраны, образованные липидами, охватывают часть водной фазы подобно тому, как клеточные мембраны охватывают содержимое клеток. Таким образом, двухслойная липосома имеет сходство с клеточной мембраной, за исключением отсутствия белковых компонентов, присутствующих в клеточной мембране.

Липосомы, используемые в настоящем изобретении, предпочтительно получают из липидов, которые образуют относительно стабильные везикулы. В данной области техники известно огромное множество липидов, которые можно использовать для получения таких липосом. Предпочтительные липиды включают, но не ограничиваются ими, нейтральные или отрицательно заряженные фосфолипиды или сфинголипиды и стерин, такие как холестерин. В целом, выбор липидов определяется с учетом, например, размера липосом и их стабильности в композиции для личной гигиены.

Липосомы включают моноламеллярные везикулы, которые состоят из одного слоя липидов и, как правило, имеют диаметр от 20 до 100 нм; и большие моноламеллярные везикулы (БМВ), как правило, имеющие диаметр больше чем 100 нм, которые можно получать при помощи воздействия ультразвуком на мультламеллярные липосомы. В некоторых вариантах реализации липосомы имеют диаметр в диапазоне от 20 до 400 нм.

Также липосомы могут содержать один или более дополнительных липидов и/или других компонентов, таких как стерин, например, холестерин. Дополнительные липиды можно вводить в липосомальные композиции с различными целями, такими как предотвращение окисления липида, стабилизация бислоя, уменьшение агрегации в процессе образования или прикрепление носителей к поверхности липосомы. Можно использовать любые дополнительные липиды и/или другие компоненты, включая амфипатические, нейтральные, катионные, анионные липиды и липиды с программируемым слиянием. Такие липиды и/или компоненты можно использовать по отдельности или в комбинации.

Липосомальные композиции можно получать при помощи различных способов, известных в данной области техники. См., например, патенты США № 4235871; 4737323; 4897355 и 5171678; опубликованные международные заявки на патент WO 1996/14057 и WO 1996/37194; Feigner, P. L. et al, Proc. Natl. Acad. Sci., USA (1987) 8:7413-7417, Bangham, et al. M. Mol. Biol. (1965) 23:238, Olson, et al. Biochim. Biophys. Acta (1979) 557:9, Szoka, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. (1978) 75: 4194, Mayhew, et al. Biochim. Biophys. Acta (1984) 775:169, Kim, et al. Biochim. Biophys. Acta (1983) 728:339, и Fukunaga, et al. Endocrinol. (1984) 115:757, содержание которых включено в настоящее изобретение во всей полноте посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации конъюгированное пролекарство или неконъюгированное лекарственное средство можно получать в форме эмульсии. Термин "эмульсия", используемый в настоящем документе, относится к гетерогенной системе, в которой одну жидкость диспергируют в другой в форме капель. Обычно эмульсии представляют собой двухфазные системы, содержащие две несмешивающиеся жидкие фазы, тщательно перемешанные и диспергированные друг в друге. Каждая из фаз эмульсии может являться полутвердой или твердой, как в случаях эмульсий на масляной основе и кремов. Конъюгат может присутствовать в виде раствора в водной фазе, масляной фазе или в виде отдельной фазы.

В некоторых вариантах реализации композиции получают в форме наноземульсий. Термин "наноземульсия" означает эмульсию, частицы которой имеют нанометровые размеры. Наноземульсии также включают термодинамически стабильные, дисперсии двух несмешивающихся жидкостей, не содержащие изотопов, которые стабилизированы при помощи межфазных пленок поверхностно-активных молекул. Применение составов в форме эмульсии при помощи дерматологического, перорального и парентерального способов введения, а также способы их получения описаны в литературе, например, см. Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199; Rosoff, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; и Block, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335, содержание которых включено в настоящее изобретение во всей полноте посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации конъюгированное пролекарство или неконъюгированное лекарственное средство можно получать в форме полимерных наночастиц. Термин "полимерная наночастица", используемый в настоящем документе, относится к системе носителя, в котором конъюгат пролекарства удерживается, инкапсулируется или адсорбируется. Термин полимерные наночастицы может быть использован для обозначения наносфер и нанокапсул. Наносферы образованы полимерной матрицей, в которой конъюгат пролекарства удерживается, инкапсулируется или адсорбируется. Нанокапсулы образованы полимером, охватывающим ядро, в котором конъюгат пролекарства может быть растворен, удержан или диспергирован в ядре и/или адсорбирован на полимерной стенке.

В целом способы получения полимерных наночастиц могут быть классифицированы на способы полимеризации в реакционной среде или способы с использованием предварительно полученных полимеров. Полимеры, обычно используемые при получении наночастиц, представляют собой, например, полилактид, полилактидгликолид, полигликолид, поликапролактон, полиамиды, полиангидриды, полиаминокислоты, сложные полиэферы, полицианоакрилаты, полифосфазины, сложные полифосфоэфиры, сложные эфирамиды, полидиоксаны, полиацетали, полицетали, поликарбонаты, полиортокарбонаты, деградируемые полиуретаны, хитины, хитозаны, полигидроксibuтираты, полигидроксивалераты, полималеиновую кислоту, полиалкиленоксалаты, полиалкиленсукцинаты, сополимеры гидроксibuтиратов и гидроксивалератов и сополимеры, терполимеры, окисленную целлюлозу, а также комбинации или смеси указанных соединений. Некоторыми полимерами, представляющими особый интерес, являются поли-ε-капролактон (ПКЛ; например, поли-ε-капролактон 65 Kd-Sigma Aldrich); сополимеры метакриловой кислоты и метакрилата или сложных акриловых эфиров (например, EUDRAGITS®); полиалкилметакрилат; полиметилметакрилат (например, ПММ).

Полимерные наночастицы можно получать, например, при помощи (i) способов полимеризации мономеров (латекса) в реакционной среде или диспергирования предварительно полученных полимеров (псевдолатекс или искусственный латекс), как описано в De Jaeghere F et al. *Nanoparticles*. In: Mathiowitz E, ed. *The Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. New York, N.Y.: Wiley and Sons Inc; 1999: 641-664 и Couvreur P, et al. *Controlled drug delivery with nanoparticles*: Eur J Pharm Biopharm. 1995; 41: 2-13; (ii) способа выпаривания эмульсии для использования в фармацевтических целях, впервые предложенного в Gurny R, Peppas N A, Harrington D D, Banker G S. *Development of biodegradable and injectable lattices for controlled release of potent drugs*. Drug Dev Ind Pharm. 1981; 7: 1-25, основанном на патенте США № 4177177, с использованием полимера, растворенного в легколетучем органическом растворителе, который не смешивается с водой. Органический раствор диспергируют в водной фазе, содержащей эмульгатор и агенты, облегчающие образование эмульсии масло/вода. Также полимерные наночастицы можно получать при помощи (iii) способа осаждения предварительно полученных полимеров на границу раздела (наноосаждения), как описано Фесси (Fessi) с соавторами в патенте США № 5049322. Содержание всех ссылок, приведенных в данном абзаце, включено в настоящее изобретение посредством ссылки.

Для получения наночастиц можно использовать следующие органические растворители: низшие спирты (метанол, этанол, изопропанол и т.п.), низшие кетоны (ацетон, метилэтилкетон и т.п.), летучие

углеводороды или смеси летучих углеводородов (гексан, петролейный эфир и т.п.), летучие хлорированные углеводороды (хлороформ, метиленгидрохлорид, тригидрохлоридэтилен и т.п.) или другие распространенные летучие растворители, такие как ацетонитрил, диоксан и т.п. Ацетон представляет наибольший интерес.

Обычно с целью устранения агрегации частиц при хранении используют поверхностно-активные вещества. Примеры поверхностно-активных веществ, которые можно использовать, включают: лецитины, искусственные, анионные (например, лаурилсульфат натрия), катионные (например, четвертичный аммоний) или неионогенные (например, сложные моноэфиры сорбита, содержащие или не содержащие полиоксиэтиленовые остатки, эфиры, образованные из жирных спиртов и полиэтиленгликоля, полиоксиэтилен-полипропиленгликоль и т.п.) соединения. Комбинации, представляющие особый интерес, содержат липофильные поверхностно-активные вещества с низкими значениями гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) (например, сложные эфиры сорбита-Span 20 или Span 60) и гидрофильные поверхностно-активные вещества с высокими значениями ГЛБ (этоксифилированные сложные эфиры сорбита-Tween 80) или только индивидуальное неионогенное поверхностно-активное вещество, имеющее высокое значение ГЛБ (такое как, Tween 80).

В некоторых вариантах реализации конъюгат пролекарства можно получать в форме системы доставки лекарственных средств с самопроизвольным формированием микроэмульсии (SMEDDS). Система доставки лекарственных средств с самопроизвольным формированием микроэмульсии представляет собой оптически изотопную систему масла, поверхностно-активного вещества и лекарственного средства, которая образует микроэмульсию вида масло-в-воде при осторожном перемешивании в присутствии воды. Таким образом, SMEDDS для фармацевтического применения представляет собой концентрат, который быстро диспергируется при введении в организм с образованием микроэмульсии.

В некоторых вариантах реализации конъюгат пролекарства можно получать в форме твердой липидной наночастицы. Твердые липидные наночастицы можно получать любыми распространенными способами, используемыми в данной области техники, например, такими как описаны в Stuchlik, M. and Zak, S. (Lipid-Based Vehicle for Oral Delivery, Biomed. Papers 145 (2): 17-26, (2001)). Твердые липидные наночастицы можно получать при помощи способа горячей гомогенизации путем гомогенизации растопленных липидов при повышенной температуре. В данном способе твердые липиды растапливают и конъюгат пролекарства растворяют в растопленном липиде. Затем предварительно нагретую дисперсионную среду смешивают с растопленным липидом, в который погружен конъюгат, и смесь смешивают при помощи гомогенизатора с образованием крупнодисперстной предварительной эмульсии. Затем проводят гомогенизацию под высоким давлением при температуре выше температуры плавления липида с получением наноэмульсии масло-в-воде. Наноэмульсию охлаждают до комнатной температуры с получением твердых липидных наночастиц.

Альтернативно, твердые липидные наночастицы можно получать при помощи способа холодной гомогенизации. В этом способе липид растапливают и конъюгат пролекарства растворяют в растопленном липиде. Затем липид, в который погружен конъюгат, отверждают при помощи жидкого азота или сухого льда. Твердую смесь пролекарство-липид измельчают дробилке с образованием частиц размером 50-100 мкм. Затем частицы липида диспергируют в холодной водной дисперсионной среде и гомогенизируют при комнатной температуре или ниже с получением твердых липидных наночастиц.

Противогрибковые агенты.

Термин "противогрибковый агент", используемый в настоящем документе, означает вещество, способное ингибировать или предотвращать рост, жизнеспособность и/или воспроизводство грибковых клеток. Предпочтительные противогрибковые агенты способны предотвращать или излечивать грибковые инфекции у животных или растений. Предпочтительный противогрибковый агент представляет собой противогрибковый агент широкого спектра применения. Тем не менее, противогрибковый агент также может быть специфичным по отношению к одному или более конкретным видам грибов.

Примеры противогрибковых агентов включают, но не ограничиваются ими, азолы (например, флуконазол, изавуконазол, итраконазол, кетоконазол, миконазол, клотримазол, вориконазол, посаконазол, равуконазол и т.п.), полиены (например, натамицин, луцензомицин, нистатин, амфотерицин В и т.п.), эхинокандины (например, кансидас), прадимицины (например, беаномицины, никкомицины, сордарины, аллиламины и т.п.), триклозан, пироктон, фенпропиморф, тербинафин, а также производные и аналоги указанных соединений. Дополнительные противогрибковые агенты описаны, например, в опубликованных международных патентах № WO 2001/066551, WO 2002/090354, WO 2000/043390, WO 2010/032652, WO 2003/008391, WO 2004/018485, WO 2005/006860, WO 2003/086271 и WO 2002/067880; в опубликованных заявках на патенты США № 2008/0194661, 2008/0287440, 2005/0130940, 2010/0063285, 2008/0032994, 2006/0047135 и 2008/0182885; и в патентах США № 6812238; 4588525; 6235728; 6265584; 4942162 и 6362172, содержание которых включено в настоящее изобретение посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации противогрибковый агент представляет собой противогрибковый агент на основе азола. Под противогрибковым агентом на основе азола подразумевается противогрибковый агент, который содержит по меньшей мере один азол в своей структуре. Предпочтительные азолы включают имидазолы и триазолы. Противогрибковые агенты на основе азола, приведенные в качестве

примера, включают, но не ограничиваются ими, флуконазол, изавуконазол, итраконазол, кетоконазол, миконазол, клотримазол, вориконазол, посаконазол и равуконазол. В некоторых вариантах реализации противогрибковый агент на основе азола связан со линкером или носителем по атому азота, входящему в кольцо фрагмента азола.

В некоторых вариантах реализации противогрибковый агент содержит по меньшей мере одну свободную гидроксильную группу. Приведенные в качестве примера противогрибковые агенты, которые содержат свободную гидроксильную группу, включают, но не ограничиваются ими, циклопирокс, флуконазол, вориконазол, пироктон, триклозан, равуконазол и изавуконазол. В некоторых вариантах реализации противогрибковый агент, содержащий свободную гидроксильную группу, связан со линкером или носителем по указанной гидроксильной группе.

В некоторых вариантах реализации противогрибковый агент представляет собой противогрибковый пептид. Противогрибковые пептиды хорошо известны в данной области техники (см., например, De Luca et al., Rev. Iberoam. Micol. 17:116-120 (2000)). Противогрибковый пептид может являться природным пептидом или его аналогом, или он может являться искусственным пептидом. Термин "аналог", используемый в настоящем документе, относится к природному противогрибковому пептиду, который был химически модифицирован с целью повышения его эффективности и/или снижения токсичных/побочных эффектов.

Противогрибковые пептиды, приведенные в качестве примера, могут включать, но не ограничиваются ими, синрингомицины, синрингостатины, синринготоксины, никкомицины, эхинокандины, пневмокандины, акулеацины, мулундокандины, цекропины, альфа-дефензины, бет-дефензины, новиспирины и комбинации указанных соединений. Другие противогрибковые пептиды описаны, например, в патенте США № 6255279 и в опубликованных заявках на патент США № 2005/0239709; 2005/0187151; 2005/0282755 и 2005/0245452, содержание которых включено в настоящее изобретение посредством ссылки.

Термины "грибок" или "грибки", используемые в настоящем документе, включают различные ядро-содержащие, спороносные организмы, в которых отсутствует хлорофилл. Примеры включают дрожжевые грибки, грибки милдью, плесневые грибки, ржавчинные грибы и шляпочные грибы. Примеры грибов включают, но не ограничиваются ими, *Aspergillus fumigates*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*, *Issatchenkia orientalis*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces* и *Neurospora crassa*.

В некоторых вариантах реализации грибок относится к роду *Malassezia* (например, *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. sympodialis*, *M. papa*, *M. yamatoensis*, *M. dermatis* и *M. obtuse*).

Не желая быть связанными с теорией, полагают, что видами *Malassezia*, вызывающими большинство кожных заболеваний у людей, включая наиболее распространенные случаи перхоти и себорейного дерматита, являются *M. globosa* (хотя также в этом участвуют *M. restricta* и *M. furfur*). Кожную сыпь при разноцветном лишае (разноцветном питириазе) также вызывают данные грибки. Поскольку для роста грибки нуждаются в жире, они наиболее распространены на участках тела с большим количеством сальных желез: на коже головы, на лице и в верхней части тела. Если грибок растет слишком быстро, естественное обновление клеток нарушается и проявляется перхоть с зудом (аналогичный процесс может наблюдаться и в случае других грибов или бактерий).

Соответственно, в некоторых вариантах реализации противогрибковый агент представляет собой противогрибковый агент, эффективный против грибов рода *Malassezia*. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения противогрибковый агент представляет собой противогрибковый агент, эффективный против грибка *M. globosa*.

В некоторых вариантах реализации противогрибковый агент представляет собой интраконазол или кетоконазол.

Носители.

С противогрибковым или антибактериальным агентом можно связывать разнообразные соединения, например, носители. Носители могут включать природные молекулы, рекомбинантные или искусственные молекулы. Носители могут включать, но не ограничиваются ими, полимеры; карбоксилированные полимеры, гидроксилированные полимеры, такие как полиэтиленгликоли (ПЭГ); моно- или дикарбоксилированные ПЭГ; жирные кислоты, содержащие C₆-C₂₆-алкил, который возможно замещен и/или содержит в цепи гетероатом, арил, гетероарил, циклил или гетероцикл; спирты, содержащие C₆-C₂₆-алкил, который возможно замещен и/или содержит в цепи гетероатом, арил, гетероарил, циклил или гетероцикл; глицерин; производные глицерина, аминокислоты; нуклеиновые кислоты; антибактериальные агенты; противогрибковые агенты; альфа-гидроксикислоты; бета-гидроксикислоты; дикислоты; двухосновные оксакислоты; пептиды; пептидомиметики; полилизин, катионные группы; спермин; спермидин; полиамин; тиротропин; меланотропин; лектин; гликопротеин; поверхностно-активный белок А; муцин; гликозилированные полиаминокислоты; трансферрин, аптамер; иммуноглобулины (например, антитела); инсулин, трансферрин; альбумин; сахар; липофильные молекулы (например, стероиды, желчные кисло-

ты, холестерин, холевую кислоту и жирные кислоты); витамин А; витамин Е; витамин К; витамин В; фолиевую кислоту; В12; рибофлавин; биотин; пиридоксаль; витаминные кофакторы; липополисахарид; гормоны и рецепторы гормонов; лектины; углеводы; поливалентные углеводы; радиоактивно меченые маркеры; флуоресцентные красители и любые комбинации указанных соединений. Носитель может быть замещен одним или более (например, одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью, десятью или более) заместителями. Носитель может представлять собой терапевтическое средство.

В некоторых вариантах реализации носитель содержит свободную карбоксильную или свободную гидроксильную группу. Такая карбоксильная или гидроксильная группа может являться местом присоединения линкера.

В некоторых вариантах реализации носитель представляет собой жирную кислоту, содержащую 6-25 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации носитель представляет собой жирную кислоту, выбранную из группы, состоящей из каприловой кислоты, пеларноновой кислоты, каприновой кислоты, ундециловой кислоты, лауриновой кислоты, тридециловой кислоты, миристиновой кислоты, пентадециловой кислоты, пальмитиновой кислоты, гептадекановой кислоты, стеариновой кислоты, нонандециловой кислоты, арахидиновой кислоты, генэйкозиловой кислоты, бегеновой кислоты, трикозиловой кислоты, лингоцериновой кислоты, пентакозиловой кислоты, церотиновой кислоты, гептакозиловой кислоты, монтановой кислоты, миристолеиновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, сапиеновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, вакценовой кислоты, линолевой кислоты, транс-транс-линолевой кислоты, α -линоленовой кислоты, γ -линоленовой кислоты, арахидиновой кислоты, эйкозапентаеновой кислоты, эруковой кислоты, докозагексаеновой кислоты, цис-11-октадеценновой кислоты, цис-11-эйкозеновой кислоты, ундециленовой кислоты, цис-13-докозеновой кислоты, неогептановой кислоты, неононановой кислоты, неододекановой кислоты, изостеариновой кислоты, 10-ундеценновой кислоты и адапалена.

В некоторых вариантах реализации носитель представляет собой алкиловый спирт, например, C₆-C₂₅ алкиловый спирт. В некоторых вариантах реализации носитель представляет собой алкиловый спирт, выбранный из группы, состоящей из ундеканола, лаурилового спирта, миристилового спирта, цетилового спирта и олеилового спирта.

В некоторых вариантах реализации носитель представляет собой полиэтиленгликоль (ПЭГ), его аналог или производное. ПЭГ носитель может иметь общую формулу $-O-CH_2CH_2[OCH_2CH_2]_aR$, где а составляет 1-500, а R может представлять собой H, OH, O-алкил (например, O-CH₃), аминогруппу, алкилированную аминогруппу, защищенную аминогруппу. Подходящие ПЭГ включают, но не ограничиваются ими, ПЭГ со средней молекулярной массой в диапазоне от примерно 200 до примерно 30,000 г/моль.

В некоторых вариантах реализации носитель представляет собой биосовместимый полимер. Термин "биосовместимый", используемый в настоящем документе, означает отсутствие цитотоксичности или иммуногенности при контакте с жидкостями и тканями организма. Термин "полимер", используемый в настоящем документе, относится к олигомерам, соолигомерам, полимерам и сополимерам, например, статистическим блок-сополимерам, мультиблок-сополимерам, звездообразным, привитым, градиентным сополимерам и их комбинациям.

Термин "биосовместимый полимер", используемый в настоящем документе, относится к полимерам, являющимися нетоксичными, химически инертными и, по существу, неиммуногенными, при использовании внутри субъекта, и, по существу, нерастворимыми в крови. Биосовместимый полимер может быть небиodeградируемым или, предпочтительно биodeградируемым. Предпочтительно биосовместимый полимер также не вызывает воспалений при использовании на месте образования.

Биodeградируемые полимеры описаны в данной области техники. Примеры подходящих биodeградируемых полимеров включают, но не ограничиваются ими, полимеры с нормальной цепью, такие как полилактиды, полигликолиды, поликапролактоны, сополимеры полимолочной и полигликолевой кислот, полиангидриды, полиэпсилонкапролактон, полиамиды, полиуретаны, сложные полиэфирамиды, сложные полиортоэфир, полидиоксаноны, полиацетали, поликетали, поликарбонаты, полиортокарбонаты, полидигидропираны, полифосфазены, полигидроксibuтираты, полигидроксивалераты, полиалкиленоксалаты, полиалкиленсукцинаты, полияблочную кислоту, полиаминокислоты, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, полигидроксицеллюлозу, полиметилметакрилат, хитин, хитозан, сополимеры полимолочной и полигликолевой кислот, полиглицеролсебацинат (ПГС) и сополимеры, терполимеры и сополимеры, содержащие одно или более соединения из перечисленных выше. Другие биodeградируемые полимеры включают, например, желатин, коллаген, шелк, хитозан, альгинат, целлюлозу, полинуклеиновые кислоты и т.п.

Подходящие небиodeградируемые биосовместимые полимеры включают, в качестве примеров, ацетаты целлюлозы (в том числе диацетат целлюлозы), полиэтилен, полипропилен, полибутилен, полиэтилентерефталат (ПЭТ), поливинилхлорид, полистирол, полиамиды, нейлон, поликарбонаты, полисульфиды, полисульфоны, гидрогели (например, акрилик), полиакрилонитрил, поливинилацетат, ацетобутират целлюлозы, нитроцеллюлозу, сополимеры уретана и карбоната, сополимеры стирола и maleиновой кислоты, полиэтиленimina, пльороник (полоксамеры 407, 188), гиалурон, гепарин, агарозу, пуллулан и со-

полимеры, содержащие одно или более соединения из перечисленных выше, такие как сополимеры этилена и винилового спирта (ПВС).

В некоторых вариантах реализации биосовместимый полимер представляет собой сополимер полимолочной и полиглицеволевой кислот, полиглицеролсебацат (ПГС), полиэтиленимин, пльороник (полоксамеры 407, 188), гиалурон, гепарин, агарозу или пулулан.

В некоторых вариантах реализации носитель представляет собой аминокислоту или пептид. Термин "пептид", используемый в настоящем документе, относится к двум или более аминокислотам, соединенных друг с другом амидными связями, модифицированных амидных связей или модифицированных пептидных связей. Пептидный носитель может быть связан по концевому N аминокислоты, концевому C карбоксильной группы или функциональной группе (например, аминокислоты, гидроксильной, тиольной, карбоксильной группы) боковой цепи аминокислоты пептида. В некоторых вариантах реализации пептидный носитель связан по концевому C карбоксильной группы. В некоторых вариантах реализации пептид содержит 2-20 аминокислот. В одном из вариантов реализации пептид содержит 2-10 аминокислот. Пептид может содержать аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина; аргинина; аспарагина; аспарагиновой кислоты; цистеина; глутаминовой кислоты; глутамина; глицина; гистидина; изолейцина; лейцина; лизина; метионина; фенилаланина; пролина; серина; треонина; триптофана; тирозина; валина; гомоцистеина; фосфосерина; фосфотreonина; фосфотирозина; гидроксипролина; γ -карбоксиглутамата; гиппуровой кислоты; октагидроиндол-2-карбоновой кислоты; статина; 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина-3-карбоновой кислоты; пеницилламина (3-меркапто-D-валина); орнитина (Orn); цитруллин; альфа-метилаланина; пара-бензоилфенилаланина; пара-аминофенилаланина; п-фторфенилаланина; фенилглицина; пропаргилглицина; N-метилглицинов (саркозин, Sar); и трет-бутилглицина; диаминомасляной кислоты; 7-гидрокситетрагидроизохинолинкарбоновой кислоты; нафтилаланина; бифенилаланина; циклогексилаланина; аминокислоты (Aib); норвалина; норлейцина (Me); трет-лейцина; тетрагидроизохинолинкарбоновой кислоты; пипекотиновой кислоты; фенилглицина; гомофенилаланина; циклогексилглицина; дегидролейцина; 2,2-диэтилглицина; 1-амино-1-циклопентанкарбоновой кислоты; 1-амино-1-циклогексанкарбоновой кислоты; аминокислоты; аминокислоты; гамма-аминомасляной кислоты; дифторфенилаланина; никотиновой кислоты; N- α -имидазолуксусной кислоты (IMA); тиенилаланина; t-бутилглицина; дезамино-Туг; аминокислоты (Ava); пироглутаминовой кислоты (<Glu); α -аминоизомасляной кислоты (α Aib); γ -аминомасляной кислоты (γ Abu); α -аминомасляной кислоты (α Abu); $\alpha\gamma$ -аминомасляной кислоты ($\alpha\gamma$ Abu); 3-пиридилаланина (Pal); изопропил- α -N^εлизина (ILys); нафтилаланина (Nal); α -нафтилаланина (α -Nal); β -нафтилаланина (β -Nal); ацетил- β -нафтилаланина (Ac- β -нафтилаланина); α , β -нафтилаланина; N^ε-пиколоиллизина (PicLys); 4-галогенфенила; 4-пирролидина; изоникотинкарбоновой кислоты (inip); бета-аминокислот; их изомеров, аналогов и производных; и любых комбинаций указанных соединений. Специалисту в данной области техники известно, что данное определение включает D- и L-аминокислоты, альфа- и бета-аминокислоты, химически модифицированные аминокислоты, природные непротеогенные аминокислоты, редкие аминокислоты и химически синтезированные соединения, которые имеют свойства, характерные для аминокислот.

Кроме того, термин "аминокислота", используемый в настоящем документе, включает соединения, имеющие структуру, отличную от природных аминокислот, но, по существу, имеющие структуру аминокислоты, так что они могут быть замещены пептидом с сохранением активности, например, биологической активности. Так, например, в некоторых вариантах реализации аминокислоты также включают аминокислоты, имеющие модифицированную или замещенную боковую цепь, и родственные органические кислоты, амиды и т.п. Без ограничений, аминокислота может являться протеогенной или непротеогенной.

Термин "протеогенный", используемый в настоящем документе, указывает, что аминокислота может быть включена в белок в клетке при помощи хорошо известных метаболических процессов.

В некоторых вариантах реализации пептидный носитель содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) D-аминокислоту. D-аминокислота может находиться в пептиде в любом положении. В случае содержания нескольких D-аминокислот, они могут располагаться рядом или не рядом друг с другом. В случае содержания трех или более D-аминокислот, некоторые из D-аминокислот могут располагаться рядом с другими D-аминокислотами, в то время как некоторые из D-аминокислот могут располагаться не рядом с другими D-аминокислотами.

В некоторых вариантах реализации пептидный носитель содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) модифицированную пептидную связь для связывания вместе двух аминокислот в пептиде. Модифицированная пептидная связь может находиться в пептиде в любом положении. В случае содержания нескольких модифицированных пептидных связей, они могут располагаться рядом (например, на обеих сторонах данной аминокислоты) или не рядом друг с другом (например, только одна сторона данной аминокислоты связана со следующей аминокислотой по модифицированной пептидной связи). Модифицированные пептидные связи, приведенные в качестве примера, включают, но не ограничиваются ими, восстановленную пептидную связь, мочевины, тиомочевины, карба-

мат, сульфонилмочевину, трифторэтиламин, орто-аминоалкилфенилуксусную кислоту, пара-аминоалкилфенилуксусную кислоту, мета-аминоалкилфенилуксусную кислоту, тиоамид, тетразол, сложный эфир бороновой кислоты и олефиновую группу.

В некоторых вариантах реализации пептидный носитель содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) бета-аминокислоту. Бета-аминокислота может находиться в пептиде в любом положении. В случае содержания нескольких бета-аминокислот, они могут располагаться рядом или не рядом друг с другом. В случае содержания трех или более бета-аминокислот, некоторые из бета-аминокислот могут располагаться рядом с другими бета-аминокислотами, в то время как некоторые из бета-аминокислот могут располагаться не рядом с другими бета-аминокислотами. Бета-аминокислоты, приведенные в качестве примера, включают, но не ограничиваются ими, гидрохлорид L-β-гомопролина; (±)-3-(Вос-амино)-4-(4-бифенилил)масляную кислоту; (±)-3-(фмок-амино)-2-фенилпропионовую кислоту; (1S,3R)-(+)-3-(Вос-амино)циклопропанкарбоновую кислоту; (2R,3R)-3-(Вос-амино)-2-гидрокси-4-фенилмасляную кислоту; (2S,3R)-3-(Вос-амино)-2-гидрокси-4-фенилмасляную кислоту; (R)-2-[(Вос-амино)метил]-3-фенилпропионовую кислоту; (R)-3-(Вос-амино)-2-метилпропионовую кислоту; (R)-3-(Вос-амино)-2-фенилпропионовую кислоту; (R)-3-(Вос-амино)-4-(2-нафтил)масляную кислоту; (R)-3-(Вос-амино)-5-фенилпентановую кислоту; (R)-3-(фмок-амино)-4-(2-нафтил)масляную кислоту; (R)-(-)-пирролидин-3-карбоновую кислоту; (R)-Вос-3,4-диметокси-β-Phe-OH; (R)-Вос-3-(3-пиридил)-β-Ala-OH; (R)-Вос-3-(трифторметил)-β-Phe-OH; (R)-Вос-3-циано-β-Phe-OH; (R)-Вос-3-метокси-β-Phe-OH; (R)-Вос-3-метил-β-Phe-OH; (R)-Вос-4-(4-пиридил)-β-Homoala-OH; (R)-Вос-4-(трифторметил)-β-Homophe-OH; (R)-Вос-4-(трифторметил)-β-Phe-OH; (R)-Вос-4-бром-β-Phe-OH; (R)-Вос-4-хлор-β-Homophe-OH; (R)-Вос-4-хлор-β-Phe-OH; (R)-Вос-4-циано-β-Homophe-OH; (R)-Вос-4-циано-β-Phe-OH; (R)-Вос-4-фтор-β-Phe-OH; (R)-Вос-4-метокси-β-Phe-OH; (R)-Вос-4-метил-β-Phe-OH; (R)-Вос-β-Tyr-OH; (R)-фмок-4-(3-пиридил)-β-Homoala-OH; (R)-фмок-4-фтор-β-Homophe-OH; (S)-(+)-пирролидин-3-карбоновую кислоту; (S)-3-(Вос-амино)-2-метилпропионовую кислоту; (S)-3-(Вос-амино)-4-(2-нафтил)масляную кислоту; (S)-3-(Вос-амино)-5-фенилпентановую кислоту; (S)-3-(фмок-амино)-2-метилпропионовую кислоту; (S)-3-(фмок-амино)-4-(2-нафтил)масляную кислоту; (S)-3-(фмок-амино)-5-гексеновую кислоту; (S)-3-(фмок-амино)-5-фенилпентановую кислоту; (S)-3-(фмок-амино)-6-фенил-5-гексеновую кислоту; (S)-Вос-2-(трифторметил)-β-Homophe-OH; (S)-Вос-2-(трифторметил)-β-Homophe-OH; (S)-Вос-2-(трифторметил)-β-Phe-OH; (S)-Вос-2-циано-β-Homophe-OH; (S)-Вос-2-метил-β-Phe-OH; (S)-Вос-3,4-диметокси-β-Phe-OH; (S)-Вос-3-(трифторметил)-β-Homophe-OH; (S)-Вос-3-(трифторметил)-β-Phe-OH; (S)-Вос-3-метокси-β-Phe-OH; (S)-Вос-3-метил-β-Phe-OH; (S)-Вос-4-(4-пиридил)-β-Homoala-OH; (S)-Вос-4-(трифторметил)-β-Phe-OH; (S)-Вос-4-бром-β-Phe-OH; (S)-Вос-4-хлор-β-Homophe-OH; (S)-Вос-4-хлор-β-Phe-OH; (S)-Вос-4-циано-β-Homophe-OH; (S)-Вос-4-циано-β-Phe-OH; (S)-Вос-4-фтор-β-Phe-OH; (S)-Вос-4-иод-β-Homophe-OH; (S)-Вос-4-метил-β-Homophe-OH; (S)-Вос-4-метил-β-Phe-OH; (S)-Вос-β-Tyr-OH; (S)-Вос-γ,γ-дифенил-β-Homoala-OH; (S)-фмок-2-метил-β-Homophe-OH; (S)-фмок-3,4-дифтор-β-Homophe-OH; (S)-фмок-3-(трифторметил)-β-Homophe-OH; (S)-фмок-3-циано-β-Homophe-OH; (S)-фмок-3-метил-β-Homophe-OH; (S)-фмок-γ,γ-дифенил-β-Homoala-OH; 2-(Вос-аминометил)фенилуксусную кислоту; 3-амино-3-(3-брофенил)пропионовую кислоту; 3-амино-4,4,4-трифтормасляную кислоту; 3-аминомасляную кислоту; DL-3-аминоизомасляную кислоту; чистую DL-β-аминоизомасляную кислоту; DL-β-гомолейцин; DL-β-гомометионин; DL-β-гомофенилаланин; DL-β-лейцин; DL-β-фенилаланин; гидрохлорид L-β-гомоаланина; гидрохлорид L-β-гомоглутаминовой кислоты; гидрохлорид L-β-гомоглутамин; гидрохлорид L-β-гомогидроксипролина; гидрохлорид L-β-гомоизолейцина; гидрохлорид L-β-гомолейцина; ди-гидрохлорид L-β-гомолизина; гидрохлорид L-β-гомометионина; гидрохлорид аллилового эфира L-β-гомофенилаланина; гидрохлорид L-β-гомофенилаланина; L-β-гомосерин; L-β-гомотреонин; гидрохлорид L-β-гомотриптофана; гидрохлорид L-β-гомотирозина; гидрохлорид L-β-лейцина; Вос-D-β-Leu-OH; Вос-D-β-Phe-OH; Вос-β³-Homopro-OH; Вос-β-Glu(OBzl)-OH; Вос-β-Homoarg(Tos)-OH; Вос-β-Homoglu(OBzl)-OH; техническая соль Вос-β-Homohyp(Bzl)-OH дициклогексиламмония; Вос-β-Homolys(Z)-OH; Вос-β-Homoser(Bzl)-OH; Вос-β-Homothr(Bzl)-OH; Вос-β-Homotyr(Bzl)-OH; Вос-β-Ala-OH; Вос-β-Gln-OH; Вос-β-Homoala-OAll; Вос-β-Homoala-OH; Вос-β-Homogln-OH; Вос-β-Homoile-OH; Вос-β-Homoleu-OH; Вос-β-Homomet-OH; Вос-β-Homophe-OH; Вос-β-Homotrp-OH; Вос-β-Homotrp-OMe; соль Вос-β-Leu-OH; Вос-β-Lys(Z)-OH дициклогексиламмония; Вос-β-Phe-OH; этил-3-(бензиламино)пропионат; фмок-D-β-Homophe-OH; Фмок-L-β³-гомопролин; Фмок-β-D-Phe-OH; Фмок-β-Gln(Trt)-OH; Фмок-β-Glu(OtBu)-OH; Фмок-β-Homoarg(Pmc)-OH; Фмок-β-Homogln(Trt)-OH; Фмок-β-Homoglu(OtBu)-OH; Фмок-β-Homohyp(tBu)-OH; Фмок-β-Homolys(Вос)-OH; Фмок-β-Homoser(tBu)-OH; Фмок-β-Homothr(tBu)-OH; Фмок-β-Homotyr(tBu)-OH; Фмок-β-Ala-OH; Фмок-β-Gln-OH; Фмок-β-Homoala-OH; Фмок-β-Homogln-OH; Фмок-β-Homoile-OH; Фмок-β-Homoleu-OH; Фмок-β-Homomet-OH; Фмок-β-Homophe-OH; Фмок-β-Homotrp-OH; Фмок-β-Leu-OH; Фмок-β-Phe-OH; N-ацетил-DL-β-фенилаланин; Z-D-β-Dab(Вос)-OH; чистый Z-D-β-Dab(Фмок)-OH; 2-DL-β-гомоаланин; Z-β-D-Homoala-OH; технический Z-β-Glu(OrBu)-OH; Z-β-Romotrp(Вос)-OH; чистый Z-β-Ala-OH; чистый Z-β-Ala-ONp.; Z-β-Dab(Вос)-OH; Z-β-Dab(Фмок)-OH;

Z- β -Homoala-OH; β -аланин; β -аланин BioXtra; гидрохлорид этилового эфира β -аланина; гидрохлорид метилового эфира β -аланина; гидрохлорид β -глутаминовой кислоты; гидрохлорид цис-2-амино-3-циклопентен-1-карбоновой кислоты; цис-3-(Вос-амино)циклогексанкарбоновую кислоту и цис-3-(Фмок-амино)циклогексанкарбоновую кислоту.

В некоторых вариантах реализации пептид содержит аминокислоты, выбранные из группы, состоящей из Lys, Arg, His и любых комбинаций указанных соединений. В некоторых вариантах реализации аминокислота, связанная со линкером, выбрана из группы, состоящей из Tug, Ser и Thr. Соответственно пептид может содержать Tug, Ser или Thr на концевом N или концевом C для связывания с остальной частью конъюгата. В одном из вариантов реализации пептидный носитель представляет собой Lys-His-Lys-His-Lys-His гексапептид.

В некоторых вариантах реализации носитель выбран из группы, состоящей из ундециленовой кислоты; пальмитиновой кислоты; олеиновой кислоты, линолевой кислоты, лауриновой кислоты, Lys-His-Lys-His-Lys-His гексапептида; L- или D-тирозина; L- или D-серина; L- или D-треонина; пептида из 2-10 аминокислот; хитозана; пуллулана и любых комбинаций указанных соединений. В некоторых вариантах реализации носитель представляет собой пептид из 2-10 аминокислот, где аминокислота с концевым N или концевым C представляет собой L- или D-тирозин, L- или D-серин или L- или D-треонин; хитозан; пуллулан и любые комбинации указанных соединений.

Носитель можно применять для получения конъюгированного пролекарства в форме наночастиц. Например, носитель может представлять собой фрагмент, который обеспечивает самоорганизацию с образованием частиц.

Носитель может представлять собой молекулу, например, полимера, который можно получать в форме геля, например, гидрогеля или органогеля. Термин "гидрогель" указывает на сшитый, нерастворимый в воде материал, содержащий воду. Гидрогели обладают многими свойствами, желательными для биомедицинского применения. Например, они могут быть нетоксичными и совместимыми с тканью, а также они, как правило, легко проницаемы для воды, ионов и малых молекул.

Обычно гели содержат твердую, сшитую полимерную сетку, способную образовывать стабильную систему в равновесии с взаимопроникающим агентом набухания. В данной области техники известны многие полимеры, образующие гели. Подходящие гели включают полимеры, сополимеры и блок-сополимеры на основе мономеров, содержащих ионизируемые группы или полимеризуемые двойные связи. Мономеры, приведенные в качестве примера, включают, но не ограничиваются ими, акриловую кислоту, метилметакрилат, метакриловую кислоту, этилакрилат, винилсульфоновую кислоту, стирол, стиролсульфоновую кислоту (например, п-стиролсульфоновую кислоту), малеиновую кислоту, бутеновую кислоту, винилфосфат, винилфосфонат, этилен, пропилен, стирол, винилметиловый эфир, винилацетат, виниловый спирт, акрилонитрил, акриламид, N-(C₁-C₆-алкил)акриламид (такой как, N-изопропилакриламид, N-t-бутилакриламид) и т.п. Гели получают при помощи гомополимеризации или сополимеризации любых мономеров из приведенных выше. Другие подходящие материалы для гелей могут включать альгинат, хитозан, коллаген, желатин, гиалуронат, фибрин, агарозу и производные указанных соединений. Гель может представлять собой сополимер, как описано выше, в который в качестве одного сомономерного компонента включено конъюгированное пролекарство.

Гель может являться сшитым, что обеспечивает физически стабильную форму при гидратации или дегидратации. Подходящее сшивание может быть обеспечено при помощи включения в гель от примерно 0,5 до примерно 1,5 мас.% линкера. Сшивание также может быть обеспечено при помощи включения в гель от примерно 0,01 до примерно 15 мол.% линкера.

Подходящие линкеры включают соединения, молекулы которых имеют множество реакционноспособных групп. Такие молекулярные линкеры могут представлять собой N,N-метилден-бис-акриламид или дивинилбензол (ДВБ), этиленгликольдиметакрилат, дивинилкетон, винилметакрилат и дивинилоксалат. Также может быть использовано ионное сшивание, при котором используются ионы, такие как ионы металлов. Также возможно сшивание с применением электромагнитных волн, таких как гамма-излучение. Также сшивание может быть основано на электростатических взаимодействиях, водородных связях, гидрофобных взаимодействиях или образовании микрокристаллов.

Ионно сшиваемые полимеры могут являться анионными или катионными и включают, но не ограничиваются ими, полимеры, функционализированные карбоксильными, сульфатными, гидроксильными или аминными группами. Сшивающие ионы, используемые для сшивания полимеров, могут являться анионами или катионами в зависимости от того, является ли сшиваемый полимер анионным или катионным. Подходящие сшивающие ионы включают, но не ограничиваются ими, катионы, выбранные из группы, состоящей из ионов кальция, магния, бария, стронция, бора, бериллия, алюминия, железа, меди, кобальта, свинца и серебра. Анионы могут быть выбраны из, но не ограничиваются ей, группы, состоящей из ионов фосфата, цитрата, бората, сукцината, малеата, адипата и оксалата. В более широком смысле, анионы получают из многоосновных органических или неорганических кислот. Предпочтительные сшивающие катионы представляют собой ионы кальция, железа и бария. Наиболее предпочтительные сшивающие катионы представляют собой ионы кальция и бария. Наиболее предпочтительный сшиваю-

щий катион представляет собой фосфат. Сшивание можно проводить путем приведения в контакт полимеров с распыленными каплями, содержащими растворенные ионы. Например, желатинирование коллагена или альгината происходит в присутствии ионных линкеров или двухвалентных катионов, таких как Ca^{2+} , Ba^{2+} и Sr^{2+} .

Линкеры.

Термин "линкер", используемый в настоящем документе, относится к органическому фрагменту, который соединяет две части соединения. Линкеры обычно содержат прямую связь, атом, такой как кислород или сера, фрагмент, такой как NR^1 , $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$, SO , SO_2 , SO_2NH , или цепь атомов, такую как замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, гетероциклилалкил, гетероциклилалкенил, гетероциклилалкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, циклоалкенил, алкиларилалкил, алкиларилалкенил, алкиларилалкинил, алкениларилалкил, алкениларилалкенил, алкениларилалкинил, алкиниларилалкил, алкиниларилалкенил, алкиниларилалкинил, алкилгетероарилалкил, алкилгетероарилалкенил, алкилгетероарилалкинил, алкенилгетероарилалкил, алкенилгетероарилалкенил, алкенилгетероарилалкинил, алкинилгетероарилалкил, алкинилгетероарилалкенил, алкинилгетероарилалкинил, алкилгетероциклилалкил, алкилгетероциклилалкенил, алкилгетероциклилалкил, алкенилгетероциклилалкил, алкенилгетероциклилалкенил, алкенилгетероциклилалкил, алкинилгетероциклилалкил, алкинилгетероциклилалкенил, алкинилгетероциклилалкил, алкиларил, алкениларил, алкиниларил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, алкинилгетероарил, где один или более метилены могут быть содержать в цепи или оканчиваться O, S, $\text{S}(\text{O})$, SO_2 , $\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{C}(\text{O})$, расщепляемой линкерной группой, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным гетероциклилом; где R^1 представляет собой водород, ацил, алифатическую или замещенную алифатическую группу.

Линкер может быть присоединен к кольцевому атому азота фрагмента азота противогрибкового агента. Альтернативно, линкер может быть присоединен к гидроксильной или карбоксильной группе противогрибкового агента. Линкер также может быть присоединен к гетероатому противогрибкового агента, например, O, S или N.

В некоторых вариантах реализации линкер содержит по меньшей мере одну расщепляемую линкерную группу, т.е. линкер представляет собой расщепляемый линкер. Не желая быть связанными с теорией, полагают, что использование расщепляемого линкера позволяет обеспечить замедленное высвобождение противогрибкового агента из конъюгата. Это обеспечивает лучшие показатели фармакокинетики. Например, при использовании линкеров, расщепляемых липазой, в отсутствие грибов не наблюдается или наблюдается незначительное расщепление. Поэтому лекарственное средство не будет высвобождено или будет высвобождено в незначительном количестве, что приводит к снижению токсичности лекарственного средства.

Расщепляемая линкерная группа представляет собой линкерную группу, которая является достаточно стабильной, но расщепляется в конкретных условиях или под действием конкретных ферментов. В предпочтительном варианте реализации расщепляемая линкерная группа расщепляется по меньшей мере в 10 раз и более, предпочтительно по меньшей мере в 100 раз, быстрее в конкретных условиях или в первоначально заданных условиях (которые, например, могут быть выбраны для имитации или воссоздания внутриклеточных условий), чем при нормальных условиях.

Линкер может содержать расщепляемую линкерную группу, которая расщепляется под действие конкретного фермента. Тип расщепляемой линкерной группы, включенной в линкер, зависит от целевого применения. Например, *M. globosa* использует восемь различных типов липаз, а также три фосфолипазы для расщепления масел на коже головы. Соответственно, линкер, содержащий сложноэфирные связи, будет более эффективно расщепляться в присутствии *M. globosa* по сравнению с отсутствием *M. globosa*.

Расщепляемые линкерные группы могут быть чувствительными к агентам расщепления, например, pH, окислительно-восстановительному потенциалу или присутствию деструктивных молекул. В целом, агенты расщепления более распространены, содержатся в больших количествах и являются более активными внутри клеток по сравнению с сывороткой или кровью. Примеры таких агентов деструкции включают: окислительно-восстановительные агенты, которые подбирают для конкретных субстратов, или которые не имеют специфичности к субстрату, в том числе, например, окислительные или восстановительные ферменты или восстановительные агенты, такие как меркаптаны, содержащиеся в клетках, которые могут расщеплять окислительно-восстановительно расщепляемую линкерную группу путем восстановления; эстеразы; амидазы; эндосомы или агенты, которые могут создать кислую среду, например, которые обеспечивают pH, равный пяти или меньше; ферменты, которые могут гидролизывать или расщеплять линкерную группу, расщепляемую кислотой, путем действия в качестве общей кислоты, пептидазы (которая может иметь специфичность к субстрату), протеазы или фосфатазы.

В некоторых вариантах реализации расщепляемая линкерная группа расщепляется по меньшей мере в 1,25, 1,5, 1,75, 2, 3, 4, 5, 10, 25, 50 или 100 раз быстрее в присутствии фрагментов *Malassezia* по сравнению с отсутствием фрагментов *Malassezia*. В некоторых вариантах реализации расщепляемая линкерная группа расщепляется менее чем на 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5 или 1% при отсутствии фраг-

ментов *Malassezia* по сравнению с присутствием фрагментов *Malassezia*.

В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой вспомогательное вещество, признанное в целом безвредным (GRAS).

В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой $-\text{CH}(\text{R}^1)-$, где R^1 представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, который может быть замещен или содержит в цепи один или более гетероатомов, арилов, гетероариллов, циклилов или гетероциклилов. В одном из вариантов реализации R^1 указанного линкера представляет собой H или метил, т.е. линкер представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. Как показано на фиг. 1, если такой линкер используется для связывания противогрибкового агента на основе азола с карбоксилированным носителем, конъюгат может подвергаться спонтанному расщеплению в результате расщепления связи эстеразой с высвобождением агента на основе азола и формальдегида или ацетальдегида. Аналогичное спонтанное расщепление может происходить, если линкер используется для связывания по некольцевому атому азота противогрибкового агента. Некоторые конъюгаты, приведенные в качестве примера, содержащие такой линкер, приведены на фиг. 1. Конъюгаты, содержащие указанный линкер, могут быть получены с использованием альдегида, например, формальдегида, ацетальдегида, параформальдегида или паральдегида. Хотя на фиг. 1 показано, что указанные линкеры применяются для связывания по кольцевому атому азота фрагмента азола агента, такие линкеры также можно применять для связывания по некольцевому атому азота агента. Второй фрагмент, связанный таким линкером, может содержать карбоксильную или гидроксильную группу. Таким образом, любой фрагмент, содержащий свободную карбоксильную или свободную гидроксильную группу, может быть конъюгирован с агентом. Соответственно, такой линкер можно использовать для связывания второго линкера (например, линкера, содержащего свободную карбоксильную и/или свободную гидроксильную группу) с агентом, как показано на фиг. 5-7.

Линкер может быть получен на основе альфа-гидроксикислоты или ее аналога или производного. Соответственно, в некоторых вариантах реализации линкер представляет собой $-\text{CH}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-$, где R^7 представляет собой H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, арил, гетероарил, циклил или гетероцикликлил, каждый из которых возможно замещен или содержит в цепи один или более гетероатомов, арилов, гетероариллов, циклилов или гетероциклилов. В одном из вариантов реализации R^7 представляет собой метил. В целом, указанный линкер применяют для связывания носителя по гидроксильной группе. Если такой линкер используется для связывания противогрибкового агента на основе азола с носителем, содержащего гидроксильную группу, конъюгат подвергается спонтанному расщеплению в результате расщепления связи эстеразой с высвобождением альфа-гидроксикислоты, например, молочной кислоты или ее аналога или производного. Конъюгаты, содержащие такой линкер, можно получать с использованием альфа-гидроксикислот, таких как гликолевая кислота, молочная кислота и миндальная кислота.

В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой $-\text{CH}(\text{R}^8)\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, где R^8 представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил; и L' представляет собой алкил, который возможно замещен или содержит в цепи один или более гетероатомов, арилов, гетероариллов, циклилов или гетероциклилов, каждый из которых возможно замещен. В одном из вариантов реализации такого линкера L' представляет собой $-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_d$, где d составляет от 1 до 500. В другом варианте реализации такого линкера L' представляет собой $-(\text{CH}_2)_e-$, где e составляет от 1 до 28. В другом варианте реализации такого линкера L' представляет собой $-\text{CH}(\text{N}(\text{R}^N)_2)-(\text{CH}(\text{R}^{8a}))_f-$, где R^{8a} представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил; R^N в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, циклил, гетероцикликлил, арил или гетероарил, каждый из которых возможно замещен; и f составляет 1-10. Предпочтительно f составляет 1, 2 или 3. Предпочтительно R^{8a} представляет собой H или метил. В одном из вариантов реализации R^N представляет собой метил. В другом варианте реализации L' представляет собой $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^{8b})-$, где R^{8b} представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил. В одном из вариантов реализации R^{8b} представляет собой метил. В одном из вариантов реализации L' представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_f-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, где f составляет от 1 до 500. Такой линкер можно использовать для связывания носителей, содержащих гидроксильные группы. Конъюгаты, содержащие такой линкер, можно получать с использованием альдегида, например, параформальдегида или паральдегида, и дикарбоновой кислоты, такой как кислоты, приведенные на фиг. 5, и как кислоты, приведенные в настоящем документе. Некоторые конъюгаты, содержащие такой линкер, приведенные в качестве примера, показаны на фиг. 5. В одном из вариантов реализации линкер представляет собой азелаиновую кислоту.

В одном из вариантов реализации линкер представляет собой $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-$ или $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-\text{Y}-\text{C}(\text{O})-$, где R^9 представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил; Y представляет собой O, S или NH; и L' представляет собой алкил, который возможно замещен или содержит в цепи один или более гетероатомов, арилов, гетероариллов, циклилов или гетероциклилов, каждый из которых возможно замещен. В одном из вариантов реализации такого линкера L' представляет собой $-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_g\text{CH}_2-$, где g составляет от 1 до 500. В другом варианте реализации такого линкера, L' представляет собой $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_g\text{CH}_2\text{CH}_2-$, где g составляет от 1 до 500. В другом варианте реализации такого линкера L' представляет собой $-(\text{CH}_2)_h\text{CH}_2-$, где h составляет от 1 до 28. В другом варианте реализации такого линкера L' представляет собой $-\text{CH}(\text{N}(\text{R}^N)_2)(\text{CH}(\text{R}^{9a}))_i$, где R^{9a} представляет собой H или возможно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил; R^N в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, цик-

лил, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из которых возможно замещен; и i составляет 1-10. Предпочтительно i составляет 1, 2 или 3. В одном из вариантов реализации R^N представляет собой метил. В одном из вариантов реализации R^{9a} представляет собой H или метил. В другом варианте реализации такого L' представляет собой $-O-CH(R^{8b})-$, где R^{8b} представляет собой H или C_1-C_6 -алкил. В одном из вариантов реализации R^{9b} представляет собой метил. В одном из вариантов реализации L' представляет собой $-CH_2CH_2C(O)O-[CH_2CH_2O]_iC(O)CH_2CH_2-$, где i' составляет от 1 до 500. В некоторых вариантах реализации такого линкера i' составляет. В одном из вариантов реализации линкер представляет собой $-CH(CH_3)-OC(O)O-[CH_2CH_2O]_iCH_2CH_2-$, где i' составляет от 1 до 500. В одном из вариантов реализации линкер представляет собой $-CH(CH_3)-OC(O)O-[CH_2CH_2O]_iCH_2CH_2-$, где i' составляет от 1 до 500. В одном из вариантов реализации линкер представляет собой $-CH(CH_3)-OC(O)O-[CH_2CH_2O]_iCH_2CH_2-OC(O)-CH(CH_3)-$, где i' составляет от 1 до 500. В одном из вариантов реализации линкер представляет собой $-CH(CH_3)-OC(O)O-[CH_2CH_2O]_iCH_2CH_2-OC(O)-CH(CH_3)-$, где i' составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15. В другом варианте реализации линкер представляет собой $-CH_2-OC(O)O-(CH_2)_h-C(O)-$, где h' составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15. Конъюгаты, содержащие указанный линкер, можно получать с использованием альдегида, например, параформальдегида или паральдегида, и карбоновой кислоты, такой как кислоты, как показано на фиг. 6, или с использованием сложных 1-галогеналкиловых эфиров, например, соединения. В некоторых вариантах реализации сложный 1-галогеналкиловый эфир может представлять собой сложный 1-хлорэтиловый эфир. Некоторые, конъюгаты, содержащие линкеры, приведенные в качестве примера и описанные в данном абзаце, приведены на фиг. 6.

В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой $-CH(R^{10a})OC(O)-L'-C(O)OCH(R^{10b})-$, где R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H или C_1-C_6 -алкил, каждый из которых возможно замещен; и L' представляет собой алкил, который возможно замещен или содержит в цепи один или более гетероатомов, арилов, гетероариллов, циклилов или гетероциклилов, каждый из которых возможно замещен. R^{10a} и R^{10b} могут быть одинаковыми или различными. В одном из вариантов реализации оба R^{10a} и R^{10b} представляют собой метил. В одном из вариантов реализации оба R^{10a} и R^{10b} представляют собой H. В одном из вариантов реализации такого линкера L' представляет собой $-(CH_2OCH_2)-$, где j составляет от 1 до 500. В другом варианте реализации такого линкера L' представляет собой $-(CH_2)_k-$, где k составляет от 1 до 28. В другом варианте реализации такого линкера L' представляет собой $-CH(N(R^N)_2)(CH(R^{10c}))_t-$, где R^{10c} представляет собой H или возможно замещенный C_1-C_6 -алкил; R^N в каждом случае независимо представляет собой, H, алкил, алкенил, алкинил, циклил, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из которых возможно замещен; и t составляет 1-10. Предпочтительно t составляет 1, 2 или 3. В одном из вариантов реализации R^N представляет собой метил. В одном из вариантов реализации R^{10c} представляет собой H или метил. В другом варианте реализации L' представляет собой $-O-CH(R^{10d})-$, где R^{10d} представляет собой H или C_1-C_6 -алкил. В одном из вариантов реализации R^{10d} представляет собой метил. В одном из вариантов реализации L' представляет собой $-CH_2CH_2C(O)O-[CH_2CH_2O]_iC(O)CH_2CH_2-$, где t' составляет от 1 до 500. В одном из вариантов реализации L' представляет собой $-CH_2-OC(O)-(CH_2)_k-C(O)O-CH_2-$, где k' составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15. В одном из вариантов реализации линкер представляет собой. Конъюгаты, содержащие такой линкер, можно получать с использованием альдегида, например, параформальдегида или паральдегида, и дикарбоновой кислоты, такой как кислоты, приведенной на фиг. 7, или как кислоты, приведенной в настоящем документе. Некоторые, конъюгаты, содержащие такой линкер, приведенные в качестве примера, приведены на фиг. 7.

В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой $-C(O)-L'-C(O)-$, $-C(O)-L'-$, $-C(O)-L'-Y-$ или $-C(O)-L'-Y-C(O)-$, где Y представляет собой O, S или NH; и L' представляет собой алкил, который возможно замещен или содержит в цепи один или более гетероатомов, арилов, гетероариллов, циклилов или гетероциклилов, каждый из которых возможно замещен. В одном из вариантов реализации такого линкера L' представляет собой $-(CH_2OCH_2)_{a'}-$, где a' составляет от 1 до 500. В другом варианте реализации такого линкера L' представляет собой $-(CH_2)_{b'}-$, где b' составляет от 1 до 28. В некоторых вариантах реализации L' представляет собой C_1-C_6 -алкил, например, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил или этилен. В другом варианте реализации такого линкера L' представляет собой $-CH(N(R^N)_2)(CH(R^{11c}))_{c'}$, где R^{11c} представляет собой H или возможно замещенный C_1-C_6 -алкил; R^N в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, циклил, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из которых возможно замещен; и c' составляет 1-10. Предпочтительно c' составляет 1, 2 или 3. В одном из вариантов реализации R^N представляет собой метил. В одном из вариантов реализации R^{11c} представляет собой H или метил. В другом варианте реализации L' представляет собой $-O-CH(R^{11d})-$, где R^{11d} представляет собой H или C_1-C_6 -алкил. В одном из вариантов реализации R^{11d} представляет собой метил. В одном из вариантов реализации L' представляет собой $-CH_2CH_2C(O)O-[CH_2CH_2O]_dC(O)CH_2CH_2-$, где d' составляет от 1 до 500. Конъюгаты, содержащие такой линкер, можно получать с использованием дикарбоновых кислот, таких как щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, адипиновая кислота, пимелиновая кислота, субериновая кислота, азелаиновая кислота, себаиновая кислота, ундекановая кислота и додекандикарбоновая кислота. Кроме того, конъюгаты, содержащие такой

линкер, можно получать с использованием дикислот, приведенных на фиг. 11 и 12. Некоторые, конъюгаты, содержащие такой линкер, приведенные в качестве примера, приведены на фиг. 11, 12 и 17-21. Линкеры такого типа можно применять для связывания вместе двух противогрибковых и/или антибактериальных агентов, как показано на фиг. 17-21. Два противогрибковых и/или антибактериальных агента, связанных вместе могут быть одинаковыми или различными.

В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой $-C(O)-L'-C(O)O-[CH_2CH_2O]_{v'}-$, где v' составляет 1-500, и L' представляет собой C_1-C_{20} -алкил, который возможно замещен или содержит в цепи один или более гетероатомов, арилов, гетероариллов, циклилов или гетероциклилов, каждый из которых возможно замещен. В одном из вариантов реализации такого линкера L' представляет собой $-(CH_2OCH_2)_{e'}-$, где e' составляет от 1 до 500. В другом варианте реализации такого линкера L' представляет собой $-(CH_2)_f-$, где f составляет от 1 до 28. В некоторых вариантах реализации L' представляет собой C_1-C_6 -алкил, например, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил или этилен. В другом варианте реализации такого линкера L' представляет собой $-CH(N(R^N))_2(CH(R^{12c}))_{g'}$, где R^{12c} представляет собой H или возможно замещенный C_1-C_6 -алкил; R^N в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, циклил, гетероцикллил, арил или гетероарил, каждый из которых возможно замещен; и g' составляет 1-10. Предпочтительно g' составляет 1, 2 или 3. В одном из вариантов реализации R^N представляет собой метил. В одном из вариантов реализации R^{12c} представляет собой H или метил. В другом варианте реализации L' представляет собой $-O-CH(R^{13d})-$, где R^{13d} представляет собой H или C_1-C_6 -алкил. В одном из вариантов реализации R^{13d} представляет собой метил. В одном из вариантов реализации L' представляет собой $-CH_2CH_2C(O)O-[CH_2CH_2O]_{h'}C(O)CH_2CH_2-$, где h' составляет от 1 до 500. Конъюгаты, содержащие такой линкер, можно получать с использованием дикарбоновых кислот и ПЭГ. Некоторые, конъюгаты, содержащие такой линкер, приведенные в качестве примера, приведены на фиг. 16.

Линкер может представлять собой дикарбоновую кислоту.

Дикарбоновые кислоты, приведенные в качестве примера, включают, но не ограничиваются ими, ацетондикарбоновую кислоту; ацетиленкарбоновую кислоту; N-ацетилглутаминовую кислоту; АЦПД (1-аминоциклопентан-1,3-дикарбоновую кислоту); адипиновую кислоту; альдаровую кислоту; полуальдегид 2-амино-3-карбоксимуконической кислоты; альфа-аминоадипиновую кислоту; 2-аминомуконическую кислоту; аспарагиновую кислоту; азелаиновую кислоту; 4,4'-азобис-4-цианопентановую кислоту; бацилли-тиол; бицинхонинговую кислоту; камфорную кислоту; карбамоиласпарагиновую кислоту; карбоцистеин; цикорийевую кислоту; циластатин; клинофибрат; диаминопимелиновую кислоту; дигликолевую кислоту; дигидроксималоновую кислоту; димерную кислоту; димеркаптоянтарную кислоту; дипиколиновую кислоту; доказандикарбоновую кислоту; додекандикарбоновую кислоту; фолиевую кислоту; фумаровую кислоту; фумарилацетоацетат; 2,5-фурандикарбоновую кислоту; глутаконовую кислоту; глутаминовую кислоту; 4-(γ-глутамиламино)масляную кислоту; глутаровую кислоту; 3-гидроксиаспарагиновую кислоту; альфа-гидроксиглутаровую кислоту; гипоглицин В; иминодиуксусную кислоту; индикаксантин; изофталевую кислоту; итаконовую кислоту; альфа-кетoadипиновую кислоту; альфа-кетоглутаровую кислоту; лепидолипид; малеиновую кислоту; малеилуксусную кислоту; яблочную кислоту; малоновую кислоту; мекониевую кислоту; меглутол; мезаконическую кислоту; мезоксалеовую кислоту; N-метил-D-аспарагиновую кислоту; 3-метилглутаконовую кислоту; метилмалоновую кислоту; муконовую кислоту; недокромил; щавелевую кислоту; щавелевоуксусную кислоту; оксалилдиаминопропионовую кислоту; N-оксалилглицин; памовую кислоту; PCCG-4 ((2S,1'S,2'S,3'R)-2-(2'-карбоксил-3'-фенилциклопропил)-глицин); фталевую кислоту; пимелиновую кислоту; префеновую кислоту; хинолиновую кислоту; себациновую кислоту; стизолобовую кислоту; субериновую кислоту; янтарную кислоту; винную кислоту; тартроновую кислоту; терефталевую кислоту; тиюблочную кислоту; тидиак и травматинговую кислоту. Кроме того, также в качестве линкеров, таких как дикарбоновые кислоты, можно использовать полимеры, содержащие две или более карбоксильные группы. Некоторые, конъюгаты, содержащие дикарбоновую кислоту в качестве линкера, приведенные в качестве примера, приведены на фиг. 17-21.

В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой бета-гидроксикислоту. Примеры бета-гидроксикислот, которые можно использовать в качестве линкеров, включают, но не ограничиваются ими, 3-гидрокси-1-алкановые кислоты, где алкан выбран из алканов, содержащих от 3 до примерно 25 атомов углерода. Некоторые бета-гидроксикислоты представляют собой 3-гидроксимасляную кислоту, 3-гидроксипентановую кислоту, 3-гидроксикапроновую кислоту, троповую кислоту и третокановую кислоту. Другие подходящие бета-гидроксикислоты описаны в патенте США № 5665776. Одной из предпочтительных бета-гидроксикислот для применения в качестве линкера является салициловая кислота.

Бета-гидроксикислоты (БГК) являются маслорастворимыми.

Соответственно, БГК очень хорошо устраняют белую и черную угревую сыпь путем проникновения внутрь пор, которые забиты кожным салом и скоплением мертвых клеток. БГК являются мощным эксфолиантом, который разрушает закупорки в порах и способен проникать в инфицированные поры глубже, чем альфа-гидроксикислоты. Благодаря противовоспалительному действию БГК обладает пониженным риском возникновения кожных раздражений. БГК может снижать образование пятен на коже, поврежденной солнцем. Возможные побочные эффекты БГК включают зуд, болевые ощущения, жжение и покраснение. Риск образования рубцов выше для людей со смуглой кожей.

Одной из БГК, приведенной в качестве примера, является салициловая кислота. Салициловая кислота является эффективной для уменьшения или устранения мозолей, экземы, псориаза, кожных наростов и перхоти. Салициловая кислота действует путем стимулирования шелушения поврежденных клеток кожи и росту новых клеток. Она поддерживает поры в чистом состоянии, таким образом, минимизируя засорение и активно устраняя все формы акне. Салициловая кислота отслаивает сухие и поврежденные участки кожи путем размягчения белка эпидермиса, кератина. Она остается на поверхности кожи достаточно долго для успешной обработки пор. Салициловая кислота безопасна для чувствительной кожи и обладает незначительными побочными эффектами, включая сухость, легкое ощущение жжения, покраснение и шелушение.

В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой полигидроксикислоту, которая обычно представляет собой органическое карбоновое соединение, содержащее в молекуле по меньшей мере две гидроксильные группы и имеет предпочтительную молекулярную массу в диапазоне от примерно 100 до примерно 300. Полигидроксикислоты могут быть подразделены на альдоновые кислоты, альдаровые кислоты и альдуриновые кислоты. Указанный полигидроксикислоты включают глюконовую кислоту, рибоновую кислоту, галактоновую кислоту, глюконогептоновую кислоту, глюкуроновую кислоту, галактуроновую кислоту, глюкаровую кислоту, галактаровую кислоту, лактобионовую кислоту и т.п.

Альфа-гидроксикислоты (АГК) действуют путем предотвращения прилипания клеток друг к другу на поверхности кожи. АГК могут вызывать шелушение и осыпание верхнего слоя кожи, освобождая новую и гладкую кожу под ним. АГК являются эффективными при устранении проблем кожи, таких как экзема, псориаз, акне и возрастные пятна; а также помогают стимулировать рост коллагена в клетках. Одним из основных побочных эффектов АГК является увеличение чувствительности к солнечным лучам обработанных участков кожи.

АГК могут вызывать раздражение, покраснение, зуд или жжение кожи и иногда могут приводить к образованию рубцов на смуглой коже.

Одной из АГК, приведенной в качестве примера, является гликолевая кислота. Гликолевая кислота обладает превосходной способностью проникать в кожу. Гликолевая кислота уменьшает морщины, рубцы, гиперпигментацию и многие другие заболевания кожи, такие как актинический кератоз, гиперкератоз, себорейный кератоз, и может быть использована для улучшения внешнего вида и текстуры кожи. Гликолевая кислота взаимодействует с верхним слоем эпидермиса, ослабляя связывающие свойства липидов, которые удерживают вместе мертвые клетки кожи. Это приводит к отслаиванию рогового слоя и освобождению живых клеток кожи. Гликолевая кислота может являться раздражителем кожи.

Другой АГК является миндальная кислота. Миндальная кислота обладает антибактериальными свойствами и используется в качестве альтернативы гликолевой кислоты при уходе за кожей.

В то время как АГК представляют собой молекулы в виде одной нити, что позволяет быстро проникать в кожу; полигидроксикислоты (ПГК) представляют собой молекулы в виде нескольких нитей (и большего размера), что замедляет проникновение в кожу. ПГК адсорбируются с меньшей скоростью, что уменьшает побочные эффекты, такие как жжение или раздражение. ПГК считаются следующим поколением АГК, поскольку они могут быть природными и нетоксичными. ПГК могут регулировать кератинизацию и развитие клеток верхнего слоя кожи, а также нормализуют процесс отслоения рогового слоя и его толщину. Мягкое местное проникновение снижает чувствительность и дискомфорт. ПГК, приведенные в качестве примера, включают, но не ограничиваются ими, лактобионовую кислоту, галактозу и глюконовую кислоту.

Лактобионовая кислота представляет собой ПГК, полученную из лактозы коровьего молока (глюконолактон + галактоза). Она превосходит другие увлажнители, такие как глицерин, сорбит и гликолевая кислота, благодаря наличию восьми гидроксильных групп, которые связывают большее количество воды. Лактобионовая кислота обладает антиоксидантными свойствами, обеспечивающими блокирование свободных радикалов кислорода, образующихся в результате повреждения тканей. Лактобионовая кислота образует гелевую пленку, которая связывается с кожей, что обеспечивает болеутоляющее и лечебное действие и повышает увлажнение и набухание. Лактобионовая кислота обладает противовозрастным действием, особенно в отношении чувствительной кожи.

Галактоза представляет собой ПГК, являющуюся химически нейтральной. Галактоза способствует заживлению ран и синтезу белков. Галактозу используют в синтезе коллагена и миграции клеток, которые способны улучшить заживление ран.

Глюконовая кислота собой ПГК, которая, как известно, обеспечивает благоприятное действие на кожу.

Когда находящийся в первом положении атом углерода углевода, также называемого альдозой, окисляется от альдегидной до карбоксильной группы, продукт называют альдоновой кислотой. Например, когда окисляется находящийся в первом положении атом углерода глюкозы, продукт представляет собой глюконовую кислоту. Альдоновые кислоты обычно содержат несколько гидроксильных групп. Альдоновые кислоты могут существовать в форме стереоизомеров, таких как D, L и DL или R, S и RS. Многие альдоновые кислоты образуют внутримолекулярные лактоны, альдонолактоны, путем удаления одного моля воды между карбоксильной группой и одной гидроксильной группой. Альдоновые кислоты,

приведенные в качестве примера, включают 2,3-дигидроксипропановую кислоту (глицериновую кислоту); 2,3,4-тригидроксимасляные кислоты (стереоизомеры; эритоновую кислоту и эритронолактон, треоновую кислоту и треонолактон); 2,3,4,5-тетрагидроксипентановые кислоты (стереоизомеры; рибоновую кислоту и рибонлактон, арабиновую кислоту и арабинолактон, ксилоновую кислоту и ксилонолактон, ликсоновую кислоту и ликсонолактон); 2,3,4,5,6-пентагидроксигексановые кислоты (стереоизомеры; аллоновую кислоту и аллонолактон, альтроновую кислоту и альтронолактон, глюконовую кислоту и глюконолактон, манноновую кислоту и маннолактон, гулоновую кислоту и гулонолактон, идоновую кислоту и идонолактон, галактоновую кислоту и галактонолактон, талоновую кислоту и талонолактон); 2,3,4,5,6,7-гексагидроксигептановые кислоты (стереоизомеры; аллогептоновую кислоту и аллогептонолактон, альтрогептоновую кислоту и альтрогептонолактон, глюкогептоновую кислоту и глюкогептонолактон, манногептоновую кислоту и манногептонолактон, гулогептоновую кислоту и гулогептонолактон, идогептоновую кислоту и идогептонолактон, галактогептоновую кислоту и галактогептонолактон, талогептоновую кислоту и талогептонолактон).

Альдаровые кислоты обычно содержат несколько гидроксильных групп, присоединенных к углеродной цепи, заключенной между двумя карбоксильными группами. Многие альдаровые кислоты образуют внутримолекулярные лактоны, альдаролактоны, путем удаления одного моля воды между одной из двух карбоксильных групп и одной гидроксильной группой, такие как глюкаролактон из глюкаровой кислоты. Альдаровые кислоты могут существовать в форме стереоизомеров, например D, L и DL или R, S и RS форм. Альдаровые кислоты, приведенные в качестве примера, включают, но не ограничиваются ими, 2,3-дигидроксипентан-1,4-дикарбоновые кислоты (стереоизомеры; эритровую кислоту и треаровую кислоту); 2,3,4-тригидроксипентан-1,5-дикарбоновые кислоты (стереоизомеры; рибаровую кислоту и рибаролактон, арабаровую кислоту и арабаролактон, ксиларовую кислоту и ксиларолактон, ликсаровую кислоту и ликсаролактон); 2,3,4,5-тетрагидроксигексан-1,6-дикарбоновые кислоты (стереоизомеры; алларовую кислоту и алларолактон, альтраровую кислоту и альтраролактон, глюкаровую кислоту и глюкаролактон, маннаровую кислоту и маннаролактон, гуларовую кислоту и гуларолактон, идаровую кислоту и идаролактон, галактаровую кислоту и галактаролактон, таларовую кислоту и таларолактон); 2,3,4,5,6-пентагидроксигептан-1,7-дикарбоновые кислоты (стереоизомеры; аллогептаровую кислоту и аллогептаролактон, альтрогептаровую кислоту и альтрогептаролактон, глюкогептаровую кислоту и глюкогептаролактон, манногептаровую кислоту и манногептаролактон, гулогептаровую кислоту и гулогептаролактон, идогептаровую кислоту и идогептаролактон, галактогептаровую кислоту и галактогептаролактон, талогептаровую кислоту и талогептаролактон).

Альдуроновые кислоты обычно получают из углеводов, альдоз, путем окисления концевого атома углерода до карбоксильной группы при сохранении находящегося в первом положении атома углерода в виде альдегидной группы, например, глюкуроновую кислоту из глюкозы. По аналогии с альдоновыми и альдаровыми кислотами альдуроновые кислоты также содержат несколько гидроксильных групп, присоединенных к углеродной цепи, заключенной между двумя функциональными группами, в данном случае, между одной альдегидной и одной карбоксильной группами. Многие альдуроновые кислоты образуют внутримолекулярные лактоны, альдуронолактоны, такие как глюкуронолактон, полученный из глюкуроновой кислоты. Альдуроновые кислоты могут существовать в форме стереоизомеров, например D, L и DL или R, S и RS формах. Альдуроновые кислоты, приведенные в качестве примера, включают, но не ограничиваются ими, эритруоновую кислоту и треуоновую кислоту, рибуроновую кислоту и рибуронолактон, арабуроновую кислоту и арабуронолактон, ксилуроновую кислоту и ксилуронолактон, ликсуоновую кислоту и ликсууронолактон, аллурионовую кислоту и аллуриуронолактон, альтрурионовую кислоту и альтруриуронолактон, глюкуроновую кислоту и глюкуронолактон, маннурионовую кислоту и маннуриуронолактон, гулурионовую кислоту и гулуриуронолактон, идуроновую кислоту и идуронолактон, галактуроновую кислоту и галактуронолактон, талурионовую кислоту и талуриуронолактон, аллогептуроновую кислоту и аллогептуруронолактон, альтрогептуроновую кислоту и альтрогептуруронолактон, глюкогептуроновую кислоту и глюкогептуруронолактон, манногептуроновую кислоту и манногептуруронолактон, гулогептуроновую кислоту и гулогептуруронолактон, идогептуроновую кислоту и идогептуруронолактон, галактогептуроновую кислоту и галактогептуруронолактон, талогептуроновую кислоту и талогептуруронолактон.

В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой прямую связь. Конъюгаты, содержащие связь в качестве линкера, приведенные в качестве примера, включают конъюгат клиндамицин-лауриновая кислота, конъюгат клиндамицин-адапален и конъюгат эритромицин-лауриновая кислота, приведенные на фиг. 16 и 17.

В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой СМГК (сополимер молочной и глицериновой кислот), ПМК (полимолочную кислоту). Конъюгат, содержащий СМГК в качестве линкера, приведенный в качестве примера, приведен на фиг. 17.

В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой разветвленный линкер. Точка разветвления разветвленного линкера может представлять собой по меньшей мере трехвалентный, а также четырехвалентный, пятивалентный или шестивалентный, атом или группу, содержащую такие множественные валентности. В некоторых вариантах реализации точка разветвления представляет собой -N, -N(Q)-C, -O-C, -S-C, -SS-C, -C(O)N(Q)-C, -OC(O)N(Q)-C, -N(Q)C(O)-C или -N(Q)C(O)O-C; где Q в каж-

дом случае независимо представляет собой Н или возможно замещенный алкил. В некоторых вариантах реализации точка разветвления представляет собой глицерин или его производное.

Линкеры, описанные в настоящем документе, можно использовать совместно с образованием более длинного линкера, содержащего два или более линкеров, описанных в настоящем документе. Например, линкер $-\text{CH}(\text{R}^1)-$ типа может быть связан со линкером на основе молекулы карбоновой кислоты. Одним из таких расширенных линкеров, приведенным в качестве примера, является $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-\text{L}'$ или $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-\text{Y}-\text{C}(\text{O})-$, как описано выше.

В некоторых вариантах реализации пролекарства на основе конъюгата согласно настоящему изобретению могут содержать две или более молекулы носителей. В случае содержания в конъюгированном пролекарстве двух или более носителей, все носители могут быть одинаковыми, различными или могут являться сочетанием одинаковых и различных носителей. Без ограничений, все носители могут быть связаны аналогичными линкерами или линкерами различных типов.

Композиции для личной гигиены.

Конъюгированные пролекарства согласно настоящему изобретению можно применять в композициях для личной гигиены, таких как композиции для ухода за волосами и композиции для ухода за кожей. Композиция для личной гигиены согласно настоящему изобретению содержит эффективное количество по меньшей мере одного пролекарства на основе конъюгата, в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 10%, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 5% и более предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 3% по массе относительно общей массы композиции. Термин "эффективное количество", используемый в настоящем документе, означает количество пролекарства на основе конъюгата в композиции для личной гигиены, необходимое для достижения требуемого улучшения.

В дополнение к пролекарству на основе конъюгата композиция для личной гигиены согласно настоящему изобретению также может содержать другие фармацевтические или местные агенты для обеспечения синергетического или синергического действия. Фармацевтические или другие местные средства, которые могут быть включены в композиции, включают агенты, которые улучшают состояние или устраняют возрастные пятна, кератозы и морщины; местные анальгетики и анестетики; агенты против акне; антибактериальные агенты; агенты против дрожжевых грибков; противогрибковые агенты; противовирусные агенты; агенты против перхоти; агенты против дерматита; противогистаминные средства; средства против зуда; противорвотные средства; средства от укачивания; противовоспалительные средства; средства против гиперкератоза; средства против пота; средства против псориаза; средства против себореи; кондиционеры для волос и средства для лечения волос; омолаживающие средства и средства против морщин; солнцезащитные средства; средства, отбеливающие кожу; депигментирующие средства; витамины; кортикостероиды; средства, способствующие загару; увлажнители; гормоны; ретиноиды; средства для лечения заболеваний десен или для ухода за полостью рта; сердечно-сосудистые средства для местного применения; средства для удаления мозолей, кожных наростов и бородавок и средства для удаления волос.

Примеры средств, приведенных выше, включают, но не ограничиваются ими, азелаиновую кислоту, триклозан, альфа-гидроксикислоты, гликолевую кислоту, миндальную кислоту, бета-гидроксикислоты, салициловую кислоту, полигидроксикислоты, лактобионовую кислоту, галактозу, глюконовую кислоту, адапален, абакавир, ацебутолол, ацетаминофен, ацетаминосалол, ацетазоламид, ацетогидроксамовую кислоту, ацетилсалициловую кислоту, ацитретин, акловат, акривастин, актик, ацикловир, адапален, адефовира дипивоксил, аденозин, альбутерол, альфузозин, аллопуринол, аллоксантин, алмотриптан, алпразолам, алпренолол, ацетат алюминия, хлорид алюминия, хлоргидроксид алюминия, гидроксид алюминия, амантадин, амилорид, аминакрин, аминокислоту (ПАБК), аминокислоту, аminosалициловую кислоту, амиодарон, амитриптилин, амлодипин, амокарзин, амодиаквин, аморолфин, амоксапин, амфетамин, ампициллин, анагелид, анастрозол, антралин, апоморфин, апрепитант, арбутин, арипипразол, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, атазанавир, атенолол, атомоксетин, атропин, азатиоприн, азелаиновую кислоту, азеластин, азитромицин, бацитрацин, беклометазона дипропионат, бемеград, беназеприл, бендрофлуметиазид, бензокаин, бензонатат, бензофенон, бензтропин, бепридил, бетаметазона дипропионат, бетаметазона валерат, бримонидин, бромфенирамин, бупивакаин, бупренорфин, бупропион, буримаид, бутенафин, бутконазол, каберголин, кофеиновую кислоту, кофеин, кальципотриен, камфору, кандесартана цилексетил, капсаицин, карбамазепин, цефдиторена пивоксил, цефепим, цефподоксима проксетил, цецекоксиб, цетиризин, цевимелин, хитозан, хлордиазепоксид, хлоргексидин, хлорохин, хлортиазид, хлороксиленол, хлорфенирамин, хлорпромазин, хлорпропамид, циклопирокс, цилостазол, циметидин, цинакальтет, ципрофлоксацин, циталопрам, лимонную кислоту, кладрибин, кларитромицин, клемастин, клиндамицин, клиохинол, клобетазола пропионат, кломифен, клонидин, клопидогрел, клотримазол, клозапин, кокаин, кодеин, кромолин, кротамитон, циклизин, циклобензаприн, циклосерин, цитарабин, дакарбазин, дальфопристин, дапсон, даптомицин, даунорубицин, дефероксамин, дегидроэпиандростерон, делавирдин, дезипрамин, дезлоратадин, десмопрессин, дезоксиметазон, дексаметазон, дексмететомидин, дексметилфенидат, дексразоксан, декстроамфетамин, диазепам, дицикломин, диданозин, дигидрокодеин, дигидроморфин, дилтиазем, 6,8-димеркаптооктановую кислоту (дигидролипоевую кислоту), дифенгидрамин, дифеноксилат, дипиридамоид, дизопирамид, добутамин, дофетилид,

доласетрон, донепезил, сложные эфиры дофа, дофамид, дофамин, дорзоламид, доксефин, доксорубин, доксицилин, доксиламин, доксипин, дулоксетин, диклонин, эконазол, эфлорнитин, элетриптан, эмтрицитабин, эналаприл, эфедрин, эпинерфин, эпинин, эпирубицин, эпителифбатид, эрготамин, эритромицин, эсциталопрам, эсмолол, эзомерпазол, эстразолам, эстрадиол, этакриновую кислоту, этинилэстрадиол, этидокаин, этомидат, фамциклоксир, фамотидин, фелодипин, фентанил, феруловую кислоту, фексофенадин, флекаинид, флуконазол, флуцитозин, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, 5-фторурацил, флуоксетин, флуфеназин, флуразепам, флувоксамин, формотерол, фуросемид, галактаролактон, галактоновую кислоту, галактонолактон, галантамин, гатифлоксацин, гефитиниб, гемцитабин, гемифлоксацин, гликолевую кислоту, гризеофульвин, гвайфенезин, гуанетидин, N-гуанилгистамин, галоперидол, галопротин, гексилрезорцинол, гоматропин, гомосалат, гидралазин, гидрохлоротиазид, гидрокортизон, гидрокортизон 21-ацетат, гидрокортизон 17-бутират, гидрокортизон 17-валерат, гидроморфон, гидрохинон, моноэфир гидрохинона, гидроксизин, гиосциамин, гипоксантин, ибупрофен, ихтиол, идарубин, иматиниб, имидамин, имиквимод, индинавир, индометацин, ирбесартан, иринотекан, изоэтарин, изопротеренол, итраконазол, канамидин, кетамин, кетансерин, кетоконазол, кетопрофен, кетотифен, койевую кислоту, лабеталол, молочную кислоту, лактобионовую кислоту, ламивудин, ламотридин, лансопрозол, летрозол, лейпролид, левалбутерол, левофлоксацин, лидокаин, линезолид, лобелин, лоперамид, лозартан, локсапин, диэтиламид лизергиновой кислоты, мафенид, яблочную кислоту, мальтобионовую кислоту, миндальную кислоту, мапротилин, мебендазол, мекамиламин, меклизин, меклоксиклин, мемантин, ментол, меперидин, мепивакаин, меркаптопурин, мескалин, метанефрин, метапротеренол, метараминол, метформин, метадон, метамфетамин, метотрексат, метоксамин, сложные эфиры метилдофа, метилдопамид, 3,4-метилendioксиметамфетамин, метилмолочную кислоту, метилникотинат, метилфенидат, метилсалицилат, метиамид, метолазон, метопролол, метронидазол, мексилетин, миконазол, мидазолам, мидодрин, миглустат, миноцилин, миноксидил, мirtазапин, митоксантрон, мозксиприлат, молиндон, монобензон, морфин, моксифлоксацин, моксонидин, мупироцин, надолон, нафтифин, налбуфин, налмефен, налоксон, напроксен, нефазодон, нелфинавир, неомицин, невирапин, никардипин, никотин, нифедипин, нимодипин, нисолдипин, низатидин, норэпинефрин, нистатин, октопамин, октреотид, октилметоксисиннамат, октилсалицилат, офлоксацин, оланзапин, олмесартан медоксомил, олопатидин, омепразол, ондансетрон, оксиконазол, оксотреморин, оксibenзон, оксibутинин, оксикодон, оксиметазолин, падимат O, палоносетрон, пантотеновую кислоту, пантоиллактон, пароксетин, пемолин, пенциклоксир, пеницилламин, пенициллины, пентазоцин, пентобарбитал, пентостатин, пентоксифиллин, перголид, периндоприл, перметрин, фенциклидин, фенелзин, фенирамин, фенметразин, фенбарбитал, фенол, феноксibenзамин, фентоламин, фенилэфрин, фенилпропаноламин, фенитоин, физостигмин, пилокарпин, пимозид, пиндолон, пиоглитазон, пипамазин, пиперонилбутоксид, пирензепин, подофилокс, подофиллин, прамипексол, прамоксин, празозин, преднизон, преналтерол, прилокаин, прокаинамид, прокаин, прокарбазин, промазин, прометазин, прометазина пропионат, пропафенон, пропоксифен, пропанолон, пропилтиоурацил, протриптилин, псевдоэфедрин, пиретрин, пириламид, пириметамин, кветиапин, хинаприл, хинетазон, хинидин, хинупрестин, рабепразол, резерпин, резорцин, ретиналь, 13-цис-ретиноевую кислоту, ретиноевую кислоту, ретинол, ретинилацетат, ретинилпальмитат, рибавирин, рибоновую кислоту, рибонлактон, рифампин, рифапентин, рифаксимин, рилузол, римантадин, ризедроновую кислоту, респеридон, ритодрин, ривастигмин, ризатриптан, ропинирол, ропивакаин, салициламид, салициловую кислоту, салметерол, скополамин, селегилин, сульфид селена, серотонин, сертиндол, сертралин, сибутрамин, силденафил, солалон, стрептомицин, стрихнин, сулконазол, сульфабенз, сульфабензамид, сульфабромметазин, сульфацил, сульфаклорпиридазин, сульфацин, сульфадиазин, сульфадиметоксин, сульфадоксин, сульфакванол, сульфален, сульфаметизол, сульфаметоксазол, сульфаниламид, сульфаципразин, сульфаципирин, сульфасалазин, сульфазомизол, сульфатиазол, сульфизоксазол, тадалафил, тамсулозин, винную кислоту, тазаротен, тегасерол, телитромицин, телмисартан, темозоломид, фенотропил диэпоксил, тетрозолин, тербинафин, тербуталин, терконазол, терфенадин, тетракаин, тетрацилин, тетрадрозолин, теобромин, теофиллин, тиабендазол, тиоридазин, тиотиксен, тимол, тиагабин, тимолол, тинидазол, тиокконазол, тирофибан, тизанидин, тобрамицин, токаирид, толазолин, толбутамид, толнафат, толтеродин, трамадол, транилципромин, тразодон, триамцинолона ацетонид, триамцинолона диацетат, триамцинолона гексацетонид, триамтерен, триазолам, триклозан, трифлупромазин, триметоприм, тримипрамин, трипеленнамин, трипролидин, трометамин, троповую кислоту, тирамин, ундециленовую кислоту, мочевицу, уроканиновою кислоту, урсодиол, варденафил, венлафаксин, верапамил, витамин E-ацетат, вориконазол, варфарин, ксантин, зафирлукаст, залеплон, цинк-пиритион, зипрасидон, золмитриптан и золпидем.

Азелаиновая кислота представляет собой природную дикарбоновую кислоту. Азелаиновая кислота способна ингибировать синтез ДНК кератиноцитов и является комедонолитической. Азелаиновая кислота оказывает дозозависимое антибактериальное действие на *S. epidermidis* и *P. acnes*. В более высоких концентрациях азелаиновая кислота может вызывать жжение.

Триклозан представляет собой антибактериальный агент, содержащийся в ряде хозяйственных товаров, таких как кремы первой помощи, ополаскиватели для полости рта, дезодоранты, зубные пасты, мыла для рук и очищающие средства для умывания (Clearsil). Триклозан устраняет скопления бактерий из поверхностного слоя кожи. Основным преимуществом триклозана является его способность оставаться

ся на коже в течение длительных периодов времени. Триклозан малорастворим в воде и имеет продолжительное время разложения, что позволяет ему оставаться на коже и продолжать разрушать бактерии после умывания. Чрезмерное использование может приводить к развитию новых штаммов бактерий, устойчивых к антибиотикам, и может представлять опасность для окружающей среды. Триклозан является наиболее эффективным в сочетании с продуктами, содержащими перекись бензоила или салициловую кислоту. Триклозан может выступать в качестве защитного агента, который увеличивает продолжительность и эффективность других способов лечения акне.

Альфа-гидроксикислоты (АГК) действуют путем предотвращения прилипания клеток друг к другу на поверхности кожи. АГК могут вызывать шелушение и осыпание верхнего слоя кожи, освобождая новую и гладкую кожу под ним. АГК являются эффективными при устранении проблем кожи, таких как экзема, псориаз, акне и возрастные пятна; а также помогают стимулировать рост коллагена в клетках. Одним из основных побочных эффектов АГК являются увеличение чувствительности к солнечным лучам обработанных участков кожи. АГК могут вызывать раздражение, покраснение, зуд или жжение кожи и иногда могут приводить к образованию рубцов на смуглой коже.

Одной из АГК, приведенной в качестве примера, является гликолевая кислота. Гликолевая кислота обладает превосходной способностью проникать в кожу. Гликолевая кислота уменьшает морщины, рубцы, гиперпигментацию и многие другие заболевания кожи, такие как актинический кератоз, гиперкератоз, себорейный кератоз, и может быть использована для улучшения внешнего вида и текстуры кожи. Гликолевая кислота взаимодействует с верхним слоем эпидермиса, ослабляя связывающие свойства липидов, которые удерживают вместе мертвые клетки кожи. Это приводит к отслаиванию рогового слоя и освобождению живых клеток кожи. Гликолевая кислота может являться раздражителем кожи.

Другой АГК является миндальная кислота. Миндальная кислота обладает антибактериальными свойствами и используется в качестве альтернативы гликолевой кислоты при уходе за кожей.

Бета-гидроксикислоты (БГК) являются маслорастворимыми.

Соответственно, БГК очень хорошо устраняют белую и черную угревую сыпь путем проникновения внутрь пор, которые забиты кожным салом и скоплением мертвых клеток. БГК являются мощным эксфолиантом, который разрушает закупорки в порах и способен проникать в инфицированные поры глубже, чем альфа-гидроксикислоты. Благодаря противовоспалительному действию БГК обладает пониженным риском возникновения кожных раздражений. БГК может снижать образование пятен на коже, поврежденной солнцем. Возможные побочные эффекты БГК включают зуд, болевые ощущения, жжение и покраснение. Риск образования рубцов выше для людей со смуглой кожей.

Одной из БГК, приведенной в качестве примера, является салициловая кислота. Салициловая кислота является эффективной для уменьшения или устранения мозолей, экземы, псориаза, кожных наростов и перхоти. Салициловая кислота действует путем содействия шелушению поврежденных клеток кожи и росту новых клеток. Она поддерживает поры в чистом состоянии, таким образом, минимизируя засорение и активно устраняя все формы акне. Салициловая кислота отслаивает сухие и поврежденные участки кожи путем размягчения белка эпидермиса, кератина. Она остается на поверхности кожи достаточно долго для успешной обработки пор. Салициловая кислота безопасна для чувствительной кожи и обладает незначительными побочными эффектами, включая сухость, легкое ощущение жжения, покраснение и шелушение.

В то время как АГК представляют собой молекулы в виде одной нити, что позволяет быстро проникать в кожу; полигидроксикислоты (ПГК) представляют собой молекулы в виде нескольких нитей (и большего размера), что замедляет проникновение в кожу. ПГК адсорбируются с меньшей скоростью, что уменьшает побочные эффекты, такие как жжение или раздражение. ПГК считаются следующим поколением АГК, поскольку они могут быть природными и нетоксичными. ПГК могут регулировать кератинизацию и развитие клеток верхнего слоя кожи, а также нормализуют процесс отслоения рогового слоя и его толщину. Мягкое местное проникновение снижает чувствительность и дискомфорт. ПГК, приведенные в качестве примера, включают, но не ограничиваются ими, лактобионовую кислоту, галактозу и глюконовую кислоту.

Лактобионовая кислота представляет собой ПГК, полученную из лактозы коровьего молока (глюконолактон + галактоза). Она превосходит другие увлажнители, такие как глицерин, сорбит и гликолевая кислота, благодаря наличию восьми гидроксильных групп, которые связывают большее количество воды. Лактобионовая кислота обладает антиоксидантными свойствами, обеспечивающими блокирование свободных радикалов кислорода, образующихся в результате повреждения тканей. Лактобионовая кислота образует гелевую пленку, которая связывается с кожей, что обеспечивает болеутоляющее и лечебное действие и повышает увлажнение и набухание. Лактобионовая кислота обладает противовозрастным действием, особенно в отношении чувствительной кожи.

Галактоза представляет собой ПГК, являющуюся химически нейтральной. Галактоза способствует заживлению ран и синтезу белков. Галактозу используют в синтезе коллагена и миграции клеток, которые способны улучшить заживление ран.

Глюконовая кислота собой ПГК, которая, как известно, обеспечивает благоприятное действие на кожу.

Установлено, что адапален повышает эффективность клиндамицина, применяемого местно. Нанесение адапалена в форме геля на кожу за 3-5 мин до нанесения клиндамицина усиливает проникновение клиндамицина через кожу. Адапален обладает отшелушивающим и противовоспалительным действием. Адапален может быть более эффективным при лечении акне по сравнению с третиноином в форме 0,025% геля.

Композиции для личной гигиены согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать один или более дополнительных компонентов, применяемых в средствах для ухода за волосами или средствах для личной гигиены при условии, что дополнительные компоненты являются физически и химически совместимыми с основными компонентами, описанными в настоящем документе, или не ухудшают стабильность, эстетический вид и качество средства. Индивидуальные концентрации таких дополнительных компонентов могут находиться в диапазоне от примерно 0,001% до примерно 10% по массе композиции.

Неограничивающие примеры дополнительных компонентов для применения в композиции включают средства, способствующие осаждению, катионные полимеры, неионогенные полимеры, диспергированные частицы, кондиционеры (силиконы и органические очищающие масла), увлажнители, суспендирующие агенты, дополнительные активные агенты против перхоти, модификаторы вязкости, красители, нелетучие растворители или разбавители (растворимые в воде и не растворимые в воде), перламутровые добавки, пенообразователи, дополнительные поверхностно-активные вещества или неионогенные вторичные поверхностно-активные вещества, средства против педикулеза, регуляторы pH, отдушки, консерванты, хелатирующие агенты, белки, агенты, действующие на кожу, солнцезащитные средства, поглотители УФ-излучения, витамины, антиоксиданты, консервирующие средства, наполнители, поверхностно-активные вещества, солнцезащитные средства против УФ-излучения А и/или УФ-излучения В, ароматизаторы, загустители, смачивающие агенты, анионные полимеры, неионогенные полимеры, амфотерные полимеры, стабилизаторы вязкости/пены, опалесцирующие/перламутровые добавки, комплексообразующие агенты, стабилизирующие агенты, кондиционеры для волос, увлажнители, антистатические агенты, антифризы, буферные агенты, красители и пигменты. Такие вспомогательные вещества хорошо известны в косметической области и описаны во многих публикациях, см., например, *Harry's Book of Cosmetology*, 8th edition, Martin Rieger, ed., Chemical Publishing, New York (2000).

Композиции для личной гигиены согласно настоящему изобретению могут содержать средства, способствующие осаждению. Средства, способствующие осаждению, добавляют для эффективного увеличения осаждения компонентов композиций для личной гигиены. Средства, способствующие осаждению, могут содержать любые материалы, которые способны увеличивать осаждение компонентов композиций для личной гигиены на волосы, кожу головы и тела. Предпочтительно средства, способствующие осаждению, представляют собой катионные полимеры. Концентрации средств, способствующих осаждению, в композициях для личной гигиены достаточные для эффективного увеличения осаждения компонентов обычно находятся в диапазоне от примерно 0,05 до примерно 5%, предпочтительно от примерно 0,075 до примерно 2,5%, более предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 1,0%, по массе композиции для личной гигиены.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать катионный полимер. Концентрации катионного полимера в композиции обычно находятся в диапазоне от примерно 0,05% до примерно 3%, предпочтительно от примерно 0,075% до примерно 2,0%, более предпочтительно от примерно 0,1% до примерно 1,0%, по массе композиции. Предпочтительные катионные полимеры имеют плотность катионного заряда по меньшей мере примерно 0,9 мЭкв/г, предпочтительно по меньшей мере примерно 1,2 мЭкв/г, более предпочтительно по меньшей мере примерно 1,5 мЭкв/г, а также предпочтительно менее чем примерно 7 мЭкв/г, более предпочтительно менее чем примерно 5 мЭкв/г. pH композиции, предполагаемой к применению, как правило, находится в диапазоне от примерно pH 3 до примерно pH 9, предпочтительно от примерно pH 4 до примерно pH 8. Средняя молекулярная масса таких подходящих катионных полимеров обычно находится между примерно 10000 и 10 млн, предпочтительно между примерно 50000 и примерно 5 млн, более предпочтительно между примерно 100000 и примерно 3 млн.

Подходящие катионные полимеры для применения в композициях согласно настоящему изобретению содержат фрагменты, содержащие катионный атом азота, такие как фрагменты четвертичного аммония или катионные протонированные фрагменты аминов. Катионные протонированные амины могут являться первичными, вторичными или третичными аминами (предпочтительно, вторичными или третичными) в зависимости от конкретных видов композиции и выбранного pH. В сочетании с катионными полимерами можно применять любые анионные противоионы при условии, что сохранения полимерами растворимости в воде, в композиции или в коацерватной фазе композиции, а также при условии, что противоионы являются физически и химически совместимыми с основными компонентами композиции или не ухудшают качество, стабильность и эстетический вид средства. Неограничивающие примеры таких противоионов включают галиды (например, хлорид, фторид, бромид, иодид), сульфат и метилсульфат.

Неограничивающие примеры катионных полимеров описаны в справочнике косметических ингредиентов CTFA (*Cosmetic Toiletries and Fragrance Association* - Ассоциации по парфюмерно-косметическим товарам и душистым веществам), 3rd edition, edited by Estrin, Crosley, and Haynes, (The

Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, Inc., Washington, D.C. (1982)).

Неограничивающие примеры подходящих катионных полимеров включают сополимеры виниловых мономеров, содержащих функциональные группы катионных протонированных аминов или четвертичного аммония, с растворимыми в воде спейсерными мономерами, такими как акриламид, метакриламид, алкил- и диалкилакриламиды, алкил- и диалкилметакриламиды, алкилакрилат, алкилметакрилат, винилкапролактон или винилпирролидон.

Мономеры катионных протонированных аминов или четвертичного аммония, подходящие для включения в катионные полимеры композиции, описанной в настоящем документе, включают винильные соединения, замещенные диалкиламиноалкилакрилатом, диалкиламиноалкилметакрилатом, моноалкиламиноалкилакрилатом, моноалкиламиноалкилметакрилатом, триалкилметакрилоксиалкильной солью аммония, триалкилакрилоксиалкильной солью аммония, диаллильными солями четвертичного аммония и винильными мономерами четвертичного аммония, содержащими кольца с кольцевыми катионными атомами азота, такие как пиридины, имидазоли и кватернизованный пирролидон, например, соли алкилвинилимидазолия, алкилвинилпиридиния, алкилвинилпирролидона.

Другие подходящие катионные полимеры для применения в композициях включают сополимеры 1-винил-2-пирролидона и соли 1-винил-3-метилимидазолия (например, хлорида) (называемые в промышленности ассоциацией по парфюмерно-косметическим товарам и душистым веществам, "CTFA", поликватерниум 16); сополимеры 1-винил-2-пирролидона и диметиламиноэтилметакрилата (называемые в промышленности CTFA поликватерниум 11); полимеры, содержащие катионный диаллильный четвертичный аммоний, включая, например, гомополимер диметилдиаллиламмонийхлорида, сополимеры акриламида и диметилдиаллиламмонийхлорида (называемые в промышленности CTFA поликватерниум 6 и поликватерниум 7, соответственно); амфотерные сополимеры акриловой кислоты, включая сополимеры акриловой кислоты и диметилдиаллиламмонийхлорида (называемые в промышленности CTFA поликватерниум 22), терполимеры акриловой кислоты с иметилдиаллиламмонийхлоридом и акриламидом (называемые в промышленности CTFA поликватерниум 39) и терполимеры акриловой кислоты с метакриламидопропилтриметиламмонийхлоридом и метилакрилатом (называемые в промышленности CTFA поликватерниум 47).

Другие подходящие катионные полимеры для применения в композициях включают полисахаридные полимеры, такие как катионные производные целлюлозы и катионные производные крахмала. Предпочтительные катионные полимеры целлюлозы представляют собой соли гидроксиэтилцеллюлозы, прореагировавшей с триметиламмоний-замещенным эпоксидом, обозначаемых в промышленности (CTFA) как поликватерниум 10 и производимых Amerchol Corp. (Edison, N.J., USA) в сериях полимеров Polymer LR, JR и KG. Другие подходящие типы катионных полимеров целлюлозы включают полимерные соли четвертичного аммония и гидроксиэтилцеллюлозы, прореагировавшей с лаурилдиметиламмоний-замещенным эпоксидом, обозначаемые в промышленности (CTFA) как поликватерниум 24. Такие материалы производятся Amerchol Corp. под торговой маркой Polymer LM-200.

Другие подходящие катионные полимеры включают катионные производные гуаровой камеди, такие как хлорид гуаргидроксипропилтримония, конкретные примеры которых включают соединения серий Jaguar, выпускаемые Rhone-Poulenc Incorporated и серий N-Hance, выпускаемые Aqualon Division of Hercules, Inc. Другие подходящие катионные полимеры включают сложные эфиры целлюлозы, содержащие четвертичный азот, некоторые примеры которых описаны в патенте США № 3962418. Другие подходящие катионные полимеры включают сополимеры этерифицированной целлюлозы, гуара и крахмала, некоторые примеры которых описаны в патенте США № 3958581. Катионные полимеры, описанные в настоящем документе, являются растворимыми в композиции или в комплексной коацерватной фазе в композиции, образованной катионным полимером и анионным, амфотерным и/или цвиттерионным поверхностно-активным веществом, описанным в настоящем документе выше. Комплексные коацерваты катионного полимера также могут быть образованы с другими заряженными материалами в композиции.

Полиалкиленгликоли с молекулярной массой больше чем примерно 1000, являются подходящими для применения в настоящем изобретении. Полиалкиленгликоли, подходящие для применения в настоящем изобретении, представляют собой ПЭГ-2М (также называемый Polyox WSR® N-10, выпускаемый Union Carbide, и ПЭГ-2,000); ПЭГ-5М (также называемый Polyox WSR® N-35 и Polyox WSR® N-80, выпускаемые Union Carbide, ПЭГ-5,000 и полиэтиленгликоль 300,000); ПЭГ-7М (также называемый Polyox WSR® N-750, выпускаемый Union Carbide); ПЭГ-9М (также называемый Polyox WSR® N-3333, выпускаемый Union Carbide) и ПЭГ-14 М (также называемый Polyox WSR® N-3000, выпускаемый Union Carbide).

Композиция согласно настоящему изобретению может содержать диспергированные частицы. Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать по меньшей мере 0,025% по массе диспергированных частиц, более предпочтительно по меньшей мере 0,05%, более предпочтительно по меньшей мере 0,1%, более предпочтительно по меньшей мере 0,25% и более предпочтительно по меньшей мере 0,5% по массе диспергированных частиц. В композициях согласно настоящему изобретению предпочтительно содержать не более чем 20%, по массе диспергированных частиц, более предпочти-

тельно не более чем 10%, более предпочтительно не более чем 5%, более предпочтительно не более чем 3% и более предпочтительно не более чем 2%, по массе диспергированных частиц.

Кондиционеры включают любые материалы, которые используют для эффекта кондиционирования волос и/или кожи. Кондиционеры, подходящие для применения в композициях согласно настоящему изобретению, обычно содержат нерастворимые в воде, диспергируемые в воде, нелетучие жидкости, которые образуют эмульгированные жидкие частицы или мицеллы, солюбилизированные поверхностно-активными веществами в анионных очищающих поверхностно-активных компонентах (описанных выше). Кондиционеры, подходящие для применения в композиции, представляют собой силиконы (например, силиконовые масла, катионные силиконы, силиконовые каучуки, силиконы с высоким показателем преломления и силиконовые смолы), органические кондиционирующие масла (например, углеводородные масла, полиолефины и сложные жирные эфиры) или комбинации указанных соединений, или кондиционеры, которые образуют жидкие частицы, диспергированные в водной матрице поверхностно-активного вещества согласно настоящему изобретению.

Кондиционеры из композиций согласно настоящему изобретению могут представлять собой нерастворимые силиконовые кондиционеры. Частицы силиконовых кондиционеров могут содержать летучий силикон, нелетучий силикон или их комбинации. Предпочтительными являются нелетучие силиконовые кондиционеры. Летучие силиконы, как правило, используют в качестве растворителя или носителя для коммерчески доступных форм ингредиентов нелетучих силиконов, таких как силиконовые каучуки и смолы. Частицы силиконовых кондиционеров могут содержать кондиционеры на основе силиконовой жидкости, а также могут содержать другие ингредиенты, такие как силиконовые смолы, для улучшения эффективности осаждения силиконовой жидкости или усиления блеска волос.

Концентрация силиконового кондиционера обычно находится в диапазоне от примерно 0,01% до примерно 10% по массе композиции, предпочтительно от примерно 0,1% до примерно 8%, более предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 5%, более предпочтительно от примерно 0,2 до примерно 3%. Неограничивающие примеры подходящих силиконовых кондиционеров и дополнительных суспендирующих агентов для силикона описаны в переизданном патенте США № 34584, патенте США № 5104646 и патенте США № 5106609. Силиконовые кондиционеры для применения в композициях согласно настоящему изобретению, предпочтительно имеют вязкость, измеренную при 25°C, от примерно 20 до примерно 2000000 сантистокс ("сСт"), более предпочтительно от примерно 1000 до примерно 1800000 сСт, более предпочтительно от примерно 50000 до примерно 1500000 сСт, более предпочтительно от примерно 100000 до примерно 1500000 сСт.

Диспергированные частицы силиконовых кондиционеров обычно имеют средний объемный диаметр в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 50 мкм. В случае нанесения на волосы малых частиц, средний объемный диаметр обычно находится в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 41 мкм, предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 2 мкм, более предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 0,51 мкм. В случае нанесения на волосы частиц большего размера, средний объемный диаметр обычно находится в диапазоне от примерно 5 до примерно 125 мкм, предпочтительно от примерно 10 до примерно 90 мкм, более предпочтительно от примерно 15 до примерно 70 мкм, более предпочтительно от примерно 20 до примерно 50 мкм.

Справочные материалы по силиконам, в том числе разделы, касающиеся силиконовых жидкостей, каучуков и смол, а также получения силиконов, содержатся в *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, vol. 15, 2d ed., p. 204-308, John Wiley & Sons, Inc. (1989).

Силиконовые жидкости включают силиконовые масла, представляющие собой жидкотекучие силиконы с вязкостью, измеренной при 25°C, меньше чем 1000000 сСт, предпочтительно от примерно 5 сСт до примерно 1000000 сСт, более предпочтительно от примерно 100 сСт до примерно 600000 сСт. Предпочтительные силиконовые масла для применения в композициях согласно настоящему изобретению включают полиалкилсилоксаны, полиарилсилоксаны, полиалкиларилсилоксаны, сополимеры полиэфирсилоксанов и смеси указанных соединений. Также можно применять другие нерастворимые, нелетучие силиконовые жидкости, обладающие свойствами кондиционирования волос.

Другие силиконовые масла, подходящие для применения в композициях согласно настоящему изобретению, представляют собой нерастворимые силиконовые каучуки. Такие каучуки представляют собой полиорганосилоксаны с вязкостью, измеренной при 25°C, не менее 1000000 сСт. Силиконовые каучуки описаны в патенте США № 4152416; Noll and Walter, *Chemistry and Technology of Silicones*, New York: Academic Press (1968); и в спецификациях по силиконовым каучукам компании General Electric SE 30, SE 33, SE 54 и SE 76. Конкретные неограничивающие примеры силиконовых каучуков для применения в композициях согласно настоящему изобретению включают полидиметилсилоксан, сополимер полидиметилсилоксана и метилвинилсилоксана, сополимер полидиметилсилоксана, дифенилсилоксана и метилвинилсилоксана и смеси указанных соединений.

Другие нелетучие, нерастворимые кондиционеры на основе силиконовых жидкостей, подходящие для применения в композициях согласно настоящему изобретению, представляют собой силиконы с высоким показателем преломления, имеющие показатель преломления по меньшей мере примерно 1,46,

предпочтительно по меньшей мере примерно 1,48, более предпочтительно по меньшей мере примерно 1,52, более предпочтительно по меньшей мере примерно 1,55. Показатель преломления полисилоксановых жидкостей, как правило, меньше чем примерно 1,70, обычно меньше чем 1,60. В данном контексте, полисилоксановые "жидкости" включают масла, а также каучуки.

Силиконовые жидкости, подходящие для применения в композициях согласно настоящему изобретению, описаны в патенте США № 2826551, патенте США № 3964500, патенте США № 4364837, патенте Великобритании № 849433 и в Silicon Compounds, Petrarch Systems, Inc. (1984).

В силиконовые кондиционирующие композиции согласно настоящему изобретению могут быть включены силиконовые смолы. Указанные смолы представляют собой высокосшитые полимерные силоксаны. Сшивание осуществляется путем введения трифункциональных и тетрафункциональных силанов вместе с монофункциональными или бифункциональными, или и теми, и другими, силанами в процессе получения силиконовой смолы.

Силиконы и, в частности, силиконовые резины могут быть названы при помощи удобной системы сокращенных названий, известной специалистам в данной области техники, как "MDTQ" номенклатура. Согласно данной системе, силикон называют в соответствии с присутствием различных мономерных силоксановых звеньев, образующих силикон. Вкратце, символ М обозначает монофункциональное звено $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}$; D обозначает дифункциональное звено $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$; Т обозначает трифункциональное звено $(\text{CH}_3)\text{SiO}$ и Q обозначает квадра- или тетрафункциональное звено SiO_2 . Штрихи при символах звеньев (например, M', D', T' и Q') обозначают заместители, отличные от метила, и конкретно определяются для каждого случая.

Предпочтительные силиконовые смолы для применения в композициях согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, MQ, MT, MTQ, MDT и MDTQ смолы. Метил является предпочтительным заместителем в силиконе. Особенно предпочтительные силиконовые смолы представляют собой MQ смолы, в которых соотношение M:Q составляет от примерно 0,5:1,0 до примерно 1,5:1,0, а средняя молекулярная масса составляет примерно от 1000 до примерно 10000.

Кондиционирующие компоненты композиций согласно настоящему изобретению также могут содержать от примерно 0,05 до примерно 3% по массе композиции, предпочтительно от примерно 0,08 до примерно 1,5%, более предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 1%, по меньшей мере одного органического очищающего масла в качестве кондиционера индивидуально или в сочетании с другими кондиционерами, такими как силиконы (описанные выше).

Органические очищающие масла, подходящие для применения в качестве кондиционеров в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, углеводородные масла с по меньшей мере 10 атомами углерода, такие как циклические углеводороды, алифатические углеводороды с прямой цепью (насыщенные или ненасыщенные) и алифатические углеводороды с разветвленной цепью (насыщенные или ненасыщенные), включая полимеры, и смеси указанных соединений. Масла углеводородов с прямой цепью, предпочтительно представляют собой от C до C₁₉. Масла углеводородов с разветвленной цепью, включая полимеры углеводородов, обычно содержат больше чем 19 атомов углерода.

Конкретные неограничивающие примеры таких углеводородных масел включают парафиновое масло, минеральное масло, насыщенный и ненасыщенный додекан, насыщенный и ненасыщенный тридекан, насыщенный и ненасыщенный тетрадекан, насыщенный и ненасыщенный пентадекан, насыщенный и ненасыщенный гексадекан, полибутен, полидецен и смеси указанных соединений. Также можно применять изомеры данных соединений с разветвленными цепями, а также углеводороды с большей длиной цепи, примеры которых включают сильно разветвленные, насыщенные или ненасыщенные алканы, такие как перметилзамещенные изомеры, например, перметилзамещенные изомеры гексадекана и эйкозана, такие как 2,2,4,4,6,6,8,8-диметил-10-метилундекан и 2,2,4,4,6,6-диметил-8-метилнонан, доступные от Permethyl Corporation. Углеводородные полимеры, такие как полибутен и полидецен, являются предпочтительными. Предпочтительный полимер углеводорода представляет собой полибутен, такой как сополимер изобутилена и бутена. Промышленно выпускаемым соединением такого типа является полибутен L-14 от Amoco Chemical Co.

Органические очищающие масла для применения в композициях согласно настоящему изобретению также могут содержать жидкие полиолефины, более предпочтительно жидкие поли-α-олефины, более предпочтительно гидрогенизированные жидкие поли-α-олефины. Полиолефины для применения в настоящем изобретении получают путем полимеризации от C₄ до примерно C₁₄ олефиновых мономеров, предпочтительно от примерно C₆ до примерно C₁₂.

Неограничивающие примеры олефиновых мономеров для применения для получения жидких полиолефинов, описанных в настоящем документе, включают этилен, пропилен, 1-бутен, 1-пентен, 1-гексен, 1-октен, 1-децен, 1-додецен, 1-тетрадецен, изомеры с разветвленной цепью, такие как 4-метил-1-пентен, и смеси указанных соединений. Также для получения жидких полиолефинов подходят содержащие олефины сырье для нефтепереработки или нефтеводяные стоки. Предпочтительные мономеры гидрогенизированных α-олефинов включают, но не ограничиваются ими: от 1-гексена до 1-гексадецена, от 1-октена до 1-тетрадецена и смеси указанных соединений.

Другие органические очищающие масла для применения в качестве кондиционера в композициях согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, сложные жирные эфиры, содержащие по меньшей мере 10 атомов углерода. Такие сложные жирные эфиры включают эфиры с углеводородными цепями, полученными из жирных кислот или спиртов (например, сложных моноэфиров, сложных эфиров многоатомных спиртов и сложных эфиров ди- и трикарбоновых кислот). Углеводородные радикалы сложных жирных эфиров могут включать или могут быть ковалентно связанными с другими совместимыми функциональными группами, такими как амидные и алкоксильные фрагменты (например, этокси или эфирные связи и т.п.).

Конкретные примеры предпочтительных сложных жирных эфиров включают, но не ограничиваются ими: изопропилизостеарат, гексиллаурат, изогексиллаурат, изогексилпальмитат, изопропилпальмитат, децилолеат, изодецилолеат, гексадецилстеарат, децилстеарат, дигексилдециладипат, лауриллактат, мистиллактат, цетиллактат, олеилстеарат, олеилолеат, олеилмиристат, лаурилацетат, цетилпропионат и олеиладипат.

Другие сложные жирные эфиры для применения в композициях согласно настоящему изобретению представляют собой сложные эфиры монокарбоновых кислот общей формулы $R'COOR$, где R' и R представляют собой алкильные или алкенильные радикалы, а общее количество атомов углерода в R' и R составляет по меньшей мере 10, предпочтительно по меньшей мере 22.

Другие сложные жирные эфиры, подходящие для применения в композициях согласно настоящему изобретению, представляют собой сложные ди- и триалкильные и алкенильные эфиры карбоновых кислот, такие как сложные эфиры C_4 - C_8 -дикарбоновых кислот (например, C_1 - C_{22} сложные эфиры, предпочтительно C_1 - C_6 , янтарной кислоты, глутаровой кислоты и адипиновой кислоты). Конкретные неограничивающие примеры сложных ди- и триалкильных и алкенильных эфиров карбоновых кислот включают изоцетилстеарилстеарат, диизопропиладипат и тристеарилцитрат.

Другие сложные жирные эфиры, подходящие для применения в композициях согласно настоящему изобретению, представляют собой сложные эфиры многоатомных спиртов. Такие сложные эфиры многоатомных спиртов включают сложные эфиры алкиленгликолей, такие как моно- и дизамещенные сложные эфиры этиленгликоля и жирной кислоты, моно- и дизамещенные сложные эфиры диэтиленгликоля и жирной кислоты, моно- и дизамещенные сложные эфиры полиэтиленгликоля и жирной кислоты, моно- и дизамещенные сложные эфиры пропиленгликоля и жирной кислоты, пропиленгликольмоноолеат, пропиленгликоль 2000 моностеарат, этоксилированный пропиленгликольмоностеарат, глицерильные моно- и дизамещенные сложные эфиры жирной кислоты, полизамещенные сложные эфиры полиглицерина и жирной кислоты, этоксилированный глицерилмоностеарат, 1,3-бутиленгликольмоностеарат, 1,3-бутиленгликольдистеарат, сложный эфир полиоксиэтиленполиола и жирной кислоты, сорбитановые сложные эфиры жирных кислот и полиоксиэтиленсорбитановые сложные эфиры жирных кислот.

Другие сложные жирные эфиры, подходящие для применения в композициях согласно настоящему изобретению, представляют собой глицериды, включая, но, не ограничиваясь ими, моно-, ди- и триглицериды, предпочтительно ди- и триглицериды, более предпочтительно триглицериды. Предпочтительно глицериды для применения в композициях, описанных в настоящем документе, представляют собой сложные моно-, ди- и триэфиры глицерина и длинноцепочечных карбоновых кислот, таких как C_{10} - C_{22} карбоновые кислоты. Различные соединения данных типов можно получать из растительных и животных жиров и масел, таких как касторовое масло, сафлоровое масло, хлопковое масло, кукурузное масло, оливковое масло, жир печени трески, миндальное масло, масло авокадо, пальмовое масло, кунжутное масло, ланолин и соевое масло. Синтетические масла включают, но не ограничиваются ими, триолеин- и тристеаринглицерилдилаурат.

Другие сложные жирные эфиры, подходящие для применения в композициях согласно настоящему изобретению, представляют собой синтетические жирные эфиры, нерастворимые в воде.

Конкретные неограничивающие примеры синтетических жирных эфиров, подходящих для применения в композициях согласно настоящему изобретению, включают: P-43 (C_8 - C_{10} сложный триэфир триметилпропана), MCP-684 (сложный тетраэфир 3,3-диэтанол-1,5-пентадиола), MCP 121 (C_8 - C_{10} сложный диэфир адипиновой кислоты), производимые компанией Mobil Chemical.

Кондиционеры, также подходящие для применения в композициях, описанных в настоящем документе, описаны компанией Procter & Gamble в патентах США № 5674478 и 5750122. Кондиционеры, также подходящие для применения в композициях, описанных в настоящем документе, описаны в патенте США № 4529586 (Clairol), патенте США № 4507280 (Clairol), патенте США № 4663158 (Clairol), патенте США № 4197865 (L'Oreal), патенте США № 4217914 (L'Oreal), патенте США № 4381919 (L'Oreal) и патенте США № 4422853 (L'Oreal).

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать увлажнитель. Увлажнители, описанные в настоящем документе, выбраны из группы, состоящей из многоатомных спиртов, алкоксилированных неионогенных полимеров, растворимых в воде, и смесей указанных соединений. Увлажнители, используемые в настоящем документе, предпочтительно применяют в количестве от примерно 0,1 до примерно 20%, более предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 5% по массе композиции.

Многоатомные спирты, подходящие для применения в настоящем документе, включают глицерин,

сорбит, пропиленгликоль, бутиленгликоль, гексиленгликоль, этоксилированную глюкозу, 1,2-гександиол, гексантиол, дипропиленгликоль, эритрит, трегалозу, диглицерин, ксилит, мальтит, мальтозу, глюкозу, фруктозу, хондроитинсульфат натрия, гиалуронат натрия, аденозинфосфат натрия, лактат натрия, пирролидонкарбонат, глюкозамин, циклодекстрин и смеси указанных соединений.

Алкоксилированные неионогенные полимеры, растворимые в воде, подходящие для применения в настоящем документе, включают полиэтиленгликоли и полипропиленгликоли с молекулярной массой вплоть до примерно 1000, такие как соединения, названные СТФА ПЭГ-200, ПЭГ-400, ПЭГ-600, ПЭГ-1000, и смеси указанных соединений.

Композиции согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать суспендирующий агент в концентрации, эффективной для суспендирования материала, нерастворимого в воде, в дисперсной форме в композиции или для изменения вязкости композиции. Такие концентрации составляют от примерно 0,1 до примерно 10%, предпочтительно от примерно 0,3 до примерно 5,0% по массе композиции.

Подходящие суспендирующие агенты включают кристаллические суспендирующие агенты, которые могут быть классифицированы, как ацильные производные, длинноцепочечные аминоксиды, или комбинации указанных соединений. Такие суспендирующие агенты описаны в патенте США № 4741855.

Композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать витамины и аминокислоты, такие как: витамины, растворимые в воде, такие как B1, B2, B6, B12, C, пантотеновая кислота, пантотенилэтиловый эфир, пантенол, биотин и производные указанных соединений, аминокислоты, растворимые в воде, такие как аспарагин, аланин, индол, глутаминовая кислота и соли указанных соединений, витамины, нерастворимые в воде, такие как витамин A, D, E и производные указанных соединений, аминокислоты, нерастворимые в воде, такие как тирозин, триптамиин и соли указанных соединений.

Композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать пигменты, такие как нитрозо, моноазо, диазо, каротиноид, трифенилметаны, триарилметаны, ксантены, хинолины, оксазины, азины, антрахиноны, индигоиды, тиюиндигоиды, хинакридоны, фталоцианины, растительные и природные пигменты, включая компоненты красителей, растворимых в воде. Композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать хелатирующие агенты.

Композиции для личной гигиены хорошо известны в данной области техники. См., например, патенты США № 6274150; 6599513; 60969169; 4735742; 6451300; 4942161; 5456851; 5854246; 6099870; 7094422; 7732450; 6663875; 6812238; 7732450; 5654293; 6099870; 6375939; 6451300; 6616941; 6649155; 6974569; 6491902; 6524594; 6419913; 6284234; 6908889; 6495498 и 6514,490, опубликованные заявки на патент США US2010/0183539; US2009/0317502 US2006/0269501; US2003/0003070; US2008/0107749; US2008/0200539; US2003/0206958; US2002/0176894; US2006/0110415; US2010/0104646; US2010/0040697; US2010/0215775; US2009/0214628; US2007/0110700 и US20080152611 и опубликованные заявки на международный патент WO 2001051014; WO 2001066551; WO 2002090354; WO 2003006009; WO 2000043390; WO 2001032652; WO 2001066551; WO 2002090354; WO 2003008391; WO 2004028502; WO 2004018485; WO 2005006860; WO 2010138674; WO 2003086271; WO 2002067880; WO 2010/051918; WO 2006109642; WO 2009006212; WO 2007021789; WO 2008006712; WO 2010149424; WO 2010127924; WO 2009071408; WO 2009053431; WO 2008006712; WO 2008003677; WO 2004035015 и WO 2002067880, содержание которых включено в настоящее изобретение посредством ссылки. Композиции, указанные выше, можно получать с содержанием конъюгированного пролекарства согласно настоящему изобретению. Например, активный ингредиент композиций, описанных выше, может быть заменен на конъюгированное пролекарство согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах реализации композиции для личной гигиены представляют собой композиции для ухода за волосами. Композиции для ухода за волосами можно применять для устранения или предотвращения образования перхоти. Согласно настоящей заявке композиции для ухода за волосами представляют собой композиции для лечения волос, включая, но, не ограничиваясь ими, шампуни, кондиционеры, ополаскиватели, лосьоны, аэрозоли, гели, муссы и краски для волос. Композиции для ухода за волосами согласно настоящему изобретению содержат эффективное количество по меньшей мере одного пролекарства на основе конъюгата (например, противогрибкового пролекарства на основе конъюгата) в количестве в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 10%, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 5% и более предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 3% по массе относительно общей массы композиции. Термин "эффективное количество", используемый в настоящем документе, означает количество противогрибкового пролекарства на основе конъюгата в композиции для ухода за волосами, необходимое для достижения требуемого улучшения.

В дополнение к пролекарству на основе конъюгата композиция для ухода за волосами может содержать косметически приемлемую среду для композиций для ухода за волосами, примеры которых описаны, например, в патентах США № 6280747; 6139851 и 6013250, содержание которых включено в настоящее изобретение посредством ссылки. Например, такие композиции для ухода за волосами могут являться водными, спиртовыми или водно-спиртовыми растворами, причем спирт, предпочтительно представляет собой этанол или изопропанол, в пропорции от примерно 1 до примерно 75% по массе относительно общей массы в случае водно-спиртовых растворов. Кроме того, композиции для ухода за

волосами могут содержать одну или более традиционные косметические или дерматологические добавки или вспомогательные вещества, включая, но, не ограничиваясь ими, антиоксиданты, консервирующие средства, наполнители, поверхностно-активные вещества, солнцезащитные средства против УФ-излучения А и/или УФ-излучения В, ароматизаторы, загустители, смачивающие агенты, анионные полимеры, неионогенные полимеры, амфотерные полимеры, стабилизаторы вязкости/пены, опалесцирующие/перламутровые добавки, комплексообразующие агенты, стабилизирующие агенты, кондиционеры для волос, увлажнители, антистатические агенты, антифризы, буферные агенты, красители и пигменты. Такие вспомогательные вещества хорошо известны в косметической области и описаны во многих публикациях, см., например, Harry's Book of Cosmeticology, 8th edition, Martin Rieger, ed., Chemical Publishing, New York (2000).

Противогрибковое пролекарство на основе конъюгата можно применять в форме шампуня. Подходящие композиции шампуня хорошо известны в данной области техники. Например, компоненты композиций шампуня описаны Уэллсом (Wells) с соавторами в патенте США № 6930078, Пателем (Patel) с соавторами в патенте США № 5747436 и Наймиком (Niemiec) с соавторами в патенте США № 6908889. Композиция шампуня может являться водным раствором, водно-спиртовым раствором или эмульсией типа "масло в воде" (М/В) или "вода в масле в воде" (В/М/В). Композиция шампуня согласно настоящему изобретению содержит эффективное количество противогрибкового пролекарства на основе конъюгата, составляющее от примерно 0,001 до примерно 10%, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 5% и более предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 3% по массе относительно общей массы композиции. Состав шампуня сбалансирован жидким веществом-носителем, поверхностно-активным веществом и другими добавками. Обычно жидкое вещество-носитель содержит воду и другие растворители, которые могут включать, без ограничений, минеральные масла и жирные спирты.

Поверхностно-активные вещества являются основными компонентами в композициях шампуней. Количество первичного поверхностно-активного вещества, как правило, находится в диапазоне от примерно 10% и до примерно 20% по конечной массе композиции, более типично, от примерно 8 до примерно 18%. Также может присутствовать вспомогательное поверхностно-активное вещество, как правило, в диапазоне от примерно 0 до примерно 6%. Поверхностно-активные вещества в композициях шампуней согласно настоящему изобретению могут включать одно или более анионных, неионогенных, амфотерных или катионных поверхностно-активных веществ или комбинации указанных соединений. Примеры анионных поверхностно-активных веществ включают, но не ограничиваются ими, мыла, алкилы и алкилэфирсульфаты и альфа-олефинсульфонаты. Предпочтительными анионными поверхностно-активными веществами являются лаурилсульфаты (аммония, натрия, триэтаноламин-, диэтаноламин- и лаурет- (натрия и аммония)). Вспомогательные анионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, сульфосукцинаты, линейные алкилбензолсульфонаты, N-ацилметилтаураты, N-ацилсаркозинаты, ацилизотионаты, продукты реакции конденсации N-ацилполипептидов, полиалкоксилированные гликолевые эфиры, моноглицеридсульфаты, сульфонаты простых глицероловых эфиров жирных кислот. Примеры неионогенных поверхностно-активных веществ включают, но не ограничиваются ими, жирные алканоламиды, аминоксиды, полимерные эфиры, полисорбат 20, ПЭГ-80 сорбитан и ноноксилон. Примеры амфотерных поверхностно-активных веществ включают, но не ограничиваются ими, бетаины, алкиламещенные аминокислоты (лаураминопропионат натрия и лауриминопропионат натрия).

Композиция шампуня согласно настоящему изобретению также может содержать стабилизаторы вязкости и пены, как правило, в количестве от примерно 1,5 до примерно 5% по конечной массе композиции. Конкретные примеры стабилизаторов вязкости/пены включают, но не ограничиваются ими, алканоламиды (такие как кокамидмоноэтаноламин).

Кроме того, композиция шампуня может содержать небольшие количества одного или более традиционных косметических или дерматологических добавок или вспомогательных веществ при условии, что они не оказывают негативного влияния на целевые показатели мягкости, качества или эстетических характеристик конечных продуктов. Общая концентрация добавленных ингредиентов обычно составляет менее 5%, предпочтительно менее 3% по массе композиции. Такие второстепенные компоненты включают, но не ограничиваются ими, опалесцирующие/перламутровые агенты, такие как производные стеариновой кислоты (например, этиленгликольмоностеарат или этиленгликольдистеарат); растворители; комплексообразующие агенты, такие как динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) и его соли, лимонная кислота или полифосфаты; стабилизирующие агенты; загустители, такие как соли (например, хлорид натрия или хлорид аммония) анионных составов; ПЭГ-120-диолеат метилглюкозы и ПЭГ-150-пентаэритриттетрастеарат для анионных/неионогенных составов; кондиционеры для волос, такие как катионные полимеры поликватерниум 10 (полимеры серии Ucare), катионный гуар (Jasquar C-261N), поликватерниум 7 (полимеры серии Merquat) и силиконы, такие как диметикон и аминодиметикон; увлажнители, антистатические агенты; антифризы; буферные агенты; антиоксиданты, такие как ВНТ, ВНА и токоферол; поглотители УФ-излучения, такие как бензофенон; консерванты, такие как парабены; ароматизаторы и красители или пигменты. Такие добавки хорошо известны в косметической области и описаны во многих публикациях, например, в Harry's Book of Cosmeticology, приведенной вы-

ше.

Последним важным компонентом композиции шампуня является вода, которая обеспечивает водную среду, обеспечивающую баланс композиции шампуня. Обычно содержание воды находится в диапазоне от примерно 53 до примерно 95%, предпочтительно от примерно 68 до примерно 92% и более предпочтительно от примерно 80 до примерно 87% по массе полученной композиции шампуня.

Композиции шампуней согласно настоящему изобретению можно получать при помощи традиционных способов получения и смешивания. Если требуется плавление или растворение твердых поверхностно-активных веществ или восков, их можно добавлять к предварительно приготовленной смеси поверхностно-активных веществ или некоторой части поверхностно-активных веществ, смешивать и нагревать для плавления твердых компонентов, например, при примерно 50-95°C. Затем такую смесь можно обрабатывать на мешалке с большими сдвиговыми усилиями и охлаждать, а затем добавлять в смесь оставшиеся компоненты. Композиции обычно имеют конечную вязкость от примерно 2000 до примерно 20000 сП (сантипуаз). Вязкость композиции можно регулировать при помощи традиционных способов, включая добавление хлорида натрия или ксилосульфоната аммония по мере необходимости.

Композиция для ухода за волосами также может содержать один или более агентов против перхоти. Термин "агент против перхоти", используемый в настоящем документе, относится к любому химическому соединению, эффективно при лечении перхоти и/или связанных с ней симптомов. Агенты против перхоти хорошо известны в соответствующей области техники. См., например, опубликованную заявку на патент США № 2004/0202636 и № 2003/0003070 и патент США № 6284234, содержание которых включено в настоящее изобретение посредством ссылки. Как правило, агент против перхоти представляет собой противогрибковый агент, эффективный против грибка *Malassezia*. Подходящие агенты против перхоти включают, но не ограничиваются ими, соли пиридинтиона, такие как кальциевые, магниевые, бариевые, стронциевые, цинковые и циркониевые соли пиридинтиона; азолы, такие как климбазол, кетоконазол, итраконазол, пироктоноламин (октопирокс); ундециленовую кислоту, ундециленамидопропилбетаин (AMPHORAM U®), каменноугольную смолу (NeutrogenaT/гель, № CAS 8030-31-7); салициловую кислоту (Ionil T); сульфид селена (Selsun Blue), экстракт чайного дерева и смеси указанных соединений. Одна из солей пиридинтиона представляет собой цинковую соль 1-гидрокси-2-пиридинтиона (также называемую пиридинтионат цинка). Такие противогрибковые агенты, как правило, доступны из коммерческих источников. Например, пиридинтионат цинка производится корпорацией Olin (Norwalk, Conn.); октопирокс производится Hoechst AG (Frankfurt, Germany); AMPHORAM U® производится CECA Arkema Group (France) и кетоконазол производится Alfa Chem (Kings Point, N.Y.).

В некоторых вариантах реализации композиция для личной гигиены представляет собой композицию для ухода за кожей. Согласно настоящей заявке композиции для ухода за кожей представляют собой композиции для лечения кожи, включая, но, не ограничиваясь ими, кондиционеры для кожи, увлажнители, тональные кремы, средства против морщин, очищающие средства для кожи и средства для мытья тела. Композиции для ухода за кожей согласно настоящему изобретению включают любые композиции, которые можно местно наносить на кожу, включая, но, не ограничиваясь ими, лосьоны, кремы, гели, косметические карандаши, спреи, мази, очищающие жидкости для умывания, очищающие твердые мыла, пасты, пены, порошки, кремы для бритья и салфетки.

Композиции для ухода за кожей согласно настоящему изобретению могут содержать несколько типов косметически приемлемых носителей для местного применения, включая, но, не ограничиваясь ими, растворы, коллоидные суспензии, дисперсии, эмульсии (микроэмульсии, наноэмульсии, множественные и неводные эмульсии), гидрогели и везикулы (липосомы, нисомы, новасомы). Компоненты и способы получения подходящих косметически приемлемых носителей для местного применения хорошо известны в данной области техники и описаны, например, в патенте США № 6797697, опубликованных заявках на патент США № 2005/0142094 и 2005/0008604 и опубликованных заявках на международный патент № 2006/029818 и 2000/062743, содержание которых включено в настоящее изобретение посредством ссылки. Специалистам в данной области техники известны различные способы получения таких форм выпуска.

Композиции для ухода за кожей согласно настоящему изобретению содержат эффективное количество по меньшей мере одного пролекарства на основе конъюгата (например, антибактериального пролекарства на основе конъюгата) в количестве в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 10%, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 5% и более предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 3% по массе относительно общей массы композиции. Термин "эффективное количество", используемый в настоящем документе, означает количество пролекарства на основе конъюгата в композиции для ухода за кожей, необходимое для достижения требуемого улучшения.

Как правило, косметически приемлемая среда для композиции для ухода за кожей содержит воду и другие растворители, которые включают, но не ограничиваются ими, минеральные масла и жирные спирты. Косметически приемлемая среда составляет от примерно 10 до примерно 99,99% по массе композиции, предпочтительно от примерно 50 до примерно 99% по массе композиции и при отсутствии других добавок придавать баланс композиции.

Термин "косметически приемлемая среда", используемый в настоящем документе, относится к составам, которые применяют для лечения кожи, волос и/или ногтей и которые содержат один или более ингредиентов, используемых специалистами в данной области техники для получения средств для лечения кожи, волос и/или ногтей. Косметически приемлемая среда может находиться в любой подходящей форме, т.е. в виде жидкости, крема, эмульсии, геля, загустителя лосьона или порошка, и обычно содержит воду, а также может содержать косметически приемлемый растворитель и/или одно или более поверхностно-активных веществ.

Косметически приемлемая среда может дополнительно содержать основное косметическое сырье, включая, но не ограничиваясь ими, углеводороды, сложные эфиры, жирные спирты, эмульгаторы, увлажнители, модификаторы вязкости и материалы на силиконовой основе. Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать широкий спектр таких основных компонентов. Общая концентрация добавленных компонентов обычно составляет менее 50%, предпочтительно менее 20% и более предпочтительно менее 10% по общей массе композиции. Специалистам в данной области техники понятны различные концентрации и комбинации для применения таких основных компонентов с целью достижения целевой формы продукта.

Подходящие углеводороды, которые можно использовать в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, изогексадекан, сквалан, гидрогенизированный полиизобутен, петролатум, парафин, микрокристаллический воск и полиэтилен.

Подходящие сложные эфиры, которые можно использовать в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, изопропилпальмитат, октилстеарат, каприловый/каприевый триглицерид, растительные воски (канделила, карнауба), растительные масла (природные глицериды) и масла культурных растений (жожоба).

Подходящие жирные спирты, которые можно использовать в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, миристиловый спирт, цетиловый спирт, стеариловый спирт, изостеариловый спирт и бегениловый спирт.

Подходящие эмульгаторы, которые можно использовать в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, анионные (ТЭА/К стеарат (триэтаноламин/стеарат калия), лаурилстеарат натрия, цетеарилсульфат натрия и пчелиный воск/боракс), неионогенные (глицериндистеарат, ПЭГ (полиэтиленгликоль)-100 стеарат, полисорбат 20, стеарет-2 и стеарет-20), катионные (дистеарилдиметиламмонийхлорид, бегеналконийхлорид и хлорид стеапирия), полимерные (акрил/С₁₀₋₃₀ алкил акрилат кроссполимер, полиакриламид, поликватерниум-37, пропиленгликоль, дикаприлат/дикаприат и ППГ (полипропиленгликоль)-1 тридецил-6) материалы, материалы на силиконовой основе (алкилмодифицированные диметиконсополиолы), сложные полиглицеридовые эфиры и сложные этоксилированные жирные диэфиры.

Увлажнители, приведенные в качестве примера, для применения в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, пропиленгликоль, сорбит, бутиленгликоль, гексиленгликоль, ацетамид МЭА (ацетилэтаноламин), мед и натрий ПКК (2-пирролидонкарбоксилат натрия).

Модификаторы вязкости, которые можно использовать в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ксантовую камедь, алюмосиликат магния, целлюлозную камедь и гидрогенизированное касторовое масло.

Кроме того, композиции для ухода за кожей могут содержать одно или более традиционных функциональных косметических или дерматологических добавок или вспомогательных веществ при условии, что они не оказывают негативного влияния на целевые показатели мягкости, качества или эстетических характеристик конечных продуктов. В International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, Eleventh Edition (2006) CTFA (Ассоциации по парфюмерно-косметическим товарам и душистым веществам; теперь известной, как совет по контролю средств для личной гигиены) и в McCutcheon's Functional Materials, North America and International Editions, MC Publishing Co. (2007) описан широкий спектр косметических и фармацевтических ингредиентов, обычно применяемых в композициях для ухода за кожей, которые подходят для применения в композициях согласно настоящему изобретению. Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать широкий спектр таких дополнительных, необязательных компонентов. Общая концентрация добавленных ингредиентов обычно составляет менее 20%, предпочтительно менее 10% и более предпочтительно менее 3% по общей массе композиции. Такие компоненты включают, но не ограничиваются ими, поверхностно-активные вещества, смягчающие вещества, увлажнители, стабилизаторы, пленкообразующие вещества, ароматизаторы, красители, хелатирующие агенты, консерванты, антиоксиданты, регуляторы pH, антибактериальные агенты, водоотталкивающие агенты, вещества, регулирующие сухость кожи, витамины, растительные экстракты, гидроксикислоты (такие как альфа-гидроксикислоты и бета-гидроксикислоты) и средства для искусственного загара. Примеры пространственного сырья и подходящих вспомогательных веществ для композиции для лечения акне описаны выше Беймером (Beumer) с соавторами и Робинсоном (Robinson) с соавторами.

Способы лечения.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения или предотвращения грибковой или бактериальной инфекции у субъекта. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, композиции, описанной в настоящем документе. Без ограничений, грибковая или бактериальная инфекция может быть выбрана из группы, состоящей из орального/вагинального кандидоза, дерматофитоза (лишайных заболеваний волосистых участков тела и головы, а также бороды, паховой области и стоп), инфекций ногтей и ушных инфекций. Кроме того, субъект может являться человеком или животным, не являющимся человеком (например, при применении композиций в ветеринарии).

Термин "введение", используемый в настоящем документе, относится к способу или пути доставки композиции, описанной в настоящем документе, обеспечивающему по меньшей мере частичную локализацию композиции в целевой области организма субъекта. Композицию, описанную в настоящем документе, можно вводить при помощи любого подходящего способа, который обеспечивает эффективное лечение субъекта, т.е. введение приводит к доставке по меньшей мере части композиции к целевой области организма субъекта. Примеры способов введения включают, но не ограничиваются ими, инъекцию, инфузию, инстилляцию или проглатывание. Без ограничений, термин "инъекция" включает внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, внутриболоочечную, внутрижелудочковую, внутрикапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, внутрикожную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, внутривозвонную, интрацереброспинальную и внутригрудинную инъекцию и инфузию. Без ограничений, введение может являться местным или системным.

В некоторых вариантах реализации введение является местным, например, композицию местно наносят на целевую область.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения или предотвращения перхоти, включающий нанесение композиции для ухода за волосами, содержащей по меньшей мере одно противогрибковое пролекарство на основе конъюгата, как описано в настоящем документе, на кожу головы субъекта. Композицию для ухода за волосами можно смывать с кожи головы или оставлять на коже головы в зависимости от типа применяемой композиции. Композиции, описанные в настоящем документе, можно наносить на кожу головы при помощи различных способов, включающих, но, не ограничивающихся ими, распыление, нанесение кисточкой или нанесение вручную.

В другом аспекте предложен способ лечения или предотвращения акне, включающий нанесение композиции для ухода за кожей, описанной в настоящем документе, на кожу субъекта, нуждающегося в таком лечении. После нанесения композицию для ухода за кожей можно смывать с кожи или оставлять на коже в зависимости от типа применяемой композиции. Композиции для ухода за кожей можно наносить на кожу при помощи различных способов, включающих, но, не ограничивающихся ими, распыление, нанесение кисточкой или нанесение вручную.

Термин "субъект", используемый в настоящем документе, обозначает человека или животное. Обычно животное представляет собой позвоночное животное, такое как примат, грызун, домашнее животное или промысловое животное. Приматы включают шимпанзе, яванских макаков, паукообразных обезьян и макаков обыкновенных, например, макаков-резусов. Грызуны включают мышей, крыс, сурков, хорьков, кроликов и хомяков. Домашние животные и промысловые животные включают коров, лошадей, свиней, оленей, бизонов, буйволов, животных семейства кошачьих, например, домашних кошек, животных семейства псовых, например, собак, лисиц, волков, птиц, например, куриц, эму, страусов, и рыб, например, форелей, сомов и лососей. Пациент или субъект включают любые подмножества перечисленных выше видов, например, все перечисленные выше виды, за исключением одной или нескольких групп или видов, таких как люди, приматы или грызуны. В конкретных вариантах реализации аспектов, описанных в настоящем документе, субъект представляет собой млекопитающее, например, примата, например, человека. Термины "пациент" и "субъект" используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Субъект может быть мужского или женского пола.

Предпочтительно субъект является млекопитающим.

Млекопитающее может являться человеком, другим приматом, мышью, крысой, собакой, кошкой, лошадью или коровой, но не ограничивается данными примерами. Млекопитающие, отличные от человека, могут быть успешно использованы в качестве субъектов, представляющих животные модели расстройств, связанных с аутоиммунными заболеваниями или воспалениями. Кроме того, способы и композиции, описанные в настоящем документе, можно применять для лечения одомашненных животных и/или комнатных животных.

В некоторых вариантах реализации субъект является человеком.

В некоторых вариантах реализации субъект является животным, не являющимся человеком.

Субъект может являться субъектом с ранее или в настоящее время диагностированным расстройством, связанным с грибковой или бактериальной инфекцией.

В некоторых вариантах реализации субъект нуждается в лечении перхоти и/или акне.

В некоторых вариантах реализации субъект нуждается в лечении орального или вагинального кандидоза, дерматофитоза (лишайных заболеваний волосистых участков тела и головы, а также бороды, па-

ховой области и стоп), инфекций ногтей или ушных инфекций.

Субъект может являться субъектом, в настоящее время подвергающимся лечению перхоти, акне, орального или вагинального кандидоза, дерматофитоза (лишайных заболеваний волосистых участков тела и головы, а также бороды, паховой области и стоп), инфекций ногтей или ушных инфекций.

В некоторых вариантах реализации аспектов, описанных в настоящем документе, способ дополнительно включает диагностику пациента на наличие грибковой инфекции перед началом лечения при помощи способа, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации аспектов, описанных в настоящем документе, способ дополнительно включает диагностику пациента на наличие перхоти, акне, орального или вагинального кандидоза, дерматофитоза (лишайных заболеваний волосистых участков тела и головы, а также бороды, паховой области и стоп), инфекций ногтей или ушных инфекций перед началом лечения при помощи способа, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации субъект является животным, т.е. композиции и способы, описанные в настоящем документе, относятся к ветеринарии.

Пролекарство.

Не желая быть связанными с теорией, полагают, что пролекарства на основе конъюгата, описанные в настоящем документе, представляют собой противогрибковые пролекарства. Термин "пролекарство", используемый в настоящем документе, относится к соединениям, которые в результате некоторых химических или физиологических процессов (например, ферментативных процессов и метаболического гидролиза) могут быть превращены в активное соединение. Таким образом, термин "пролекарство" также относится к фармацевтически приемлемым предшественникам биологически активных соединений. Пролекарство может являться неактивным при введении субъекту, например, быть в форме сложного эфира, но при этом оно может превращаться в активное соединение *in vivo*, например, в результате гидролиза до свободной карбоксильной группы или свободной гидроксильной группы. Пролекарство часто обеспечивает преимущества в области растворимости, тканевой совместимости или замедленного высвобождения в организме. Термин "пролекарство" также включает любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение *in vivo* при введении такого пролекарства субъекту. Пролекарства активных соединений можно получать путем проведения модификаций функциональных групп, присутствующих в активном соединении таким образом, что модификации расщепляются при обычном воздействии или *in vivo* с образованием исходного активного соединения. Пролекарства включают соединения, в которых гидрокси-, amino- и меркаптогруппы связаны с любыми группами, которые расщепляются при введении субъекту пролекарства активного соединения с образованием свободных гидрокси-, amino- и меркаптогрупп, соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются ими, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовой функциональной группы или ацетамидные, формамидные и бензамидные производные аминной функциональной группы активного соединения и т.п. См. Harper, "Drug Latentiation" in Jucker, ed. *Progress in Drug Research* 4:221-294 (1962); Morozowich et al., "Application of Physical Organic Principles to Prodrug Design" in E. B. Roche ed. *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, APHA Acad. Pharm. Sci. 40 (1977); Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application, E. B. Roche, ed., APHA Acad. Pharm. Sci. (1987); Design of Prodrugs, H. Bundgaard, Elsevier (1985); Wang et al. "Prodrug approaches to the improved delivery of peptide drug" in *Curr. Pharm. Design*. 5(4):265-287 (1999); Pauletti et al. (1997) Improvement in peptide bioavailability: Peptidomimetics and Prodrug Strategies, *Adv. Drug. Delivery Rev.* 27:235-256; Mizen et al. (1998) "The Use of Esters as Prodrugs for Oral Delivery of (3-Lactam antibiotics," *Pharm. Biotech. Il.*:345-365; Gagnault et al. (1996) "Designing Prodrugs and Bioprecursors I. Carrier Prodrugs," *Pract. Med. Chem.* 671-696; Asgharnejad, "Improving Oral Drug Transport", in *Transport Processes in Pharmaceutical Systems*, G. L. Amidon, P. I. Lee and E. M. Topp, Eds., Marcell Dekker, p. 185-218 (2000); Balant et al., "Prodrugs for the improvement of drug absorption via different routes of administration", *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 15(2): 143-53 (1990); Balimane and Sinko, "Involvement of multiple transporters in the oral absorption of nucleoside analogues", *Adv. DrugDelivery Rev.*, 39(1-3): 183-209 (1999); Browne, "Fosphenytoin (Cerebyx)", *Clin. Neuropharmacol.* 20(1): 1-12 (1997); Bundgaard, "Bioreversible derivatization of drugs - principle and applicability to improve the therapeutic effects of drugs", *Arch. Pharm. Chemi* 86(1): 1-39 (1979); Bundgaard H. "Improved drug delivery by the prodrug approach", *Controlled Drug Delivery* 17: 179-96 (1987); Bundgaard H. "Prodrugs as a means to improve the delivery of peptide drugs", *Arfv. Drug Delivery Rev.* 8(1): 1-38 (1992); Fleisher et al. "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", *Arfv. Drug Delivery Rev.* 19(2): 115-130 (1996); Fleisher et al. "Design of prodrugs for improved gastrointestinal absorption by intestinal enzyme targeting", *Methods Enzymol.* 112 (Drug Enzyme Targeting, Pt. A): 360-81, (1985); Farquhar D, et al., "Biologically Reversible Phosphate-Protective Groups", *Pharm. Set*, 72(3): 324-325 (1983); Freeman S, et al., "Bioreversible Protection for the Phospho Group: Chemical Stability and Bioactivation of Di(4-acetoxy-benzyl) Methylphosphonate with Carboxyesterase," *Chem. Soc. Chem. Commun.*, 875-877 (1991); Friis and Bundgaard, "Prodrugs of phosphates and phosphonates: Novel lipophilic alphaacyloxyalkyl ester derivatives of phosphate- or phosphonate containing drugs masking the negative charges of these groups", *Eur. J. Pharm. Sci.* 4: 49-59 (1996); Gangwar et al., "Pro-drug, molecular structure and percutaneous delivery", *Des. Biopharm. Prop. Prod-*

rugs Analogs, [Symp.J Meeting Date 1976, 409-21. (1977); Nathwani and WO od, "Penicillins: a current review of their clinical pharmacology and therapeutic use", *Drugs* 45(6): 866-94 (1993); Sinhababu and Thakker, "Prodrugs of anticancer agents", *Adv. Drug Delivery Rev.* 19(2): 241-273 (1996); Stella et al., "Prodrugs. Do they have advantages in clinical practice?", *Drugs* 29(5): 455-73 (1985); Tan et al. "Development and optimization of anti-HIV nucleoside analogs and prodrugs: A review of their cellular pharmacology, structure-activity relationships and pharmacokinetics", *Adv. Drug Delivery Rev.* 39(1-3): 117-151 (1999); Taylor, "Improved passive oral drug delivery via prodrugs", *Adv. Drug Delivery Rev.*, 19(2): 131-148 (1996); Valentino and Borchardt, "Prodrug strategies to enhance the intestinal absorption of peptides", *Drug Discovery Today* 2(4): 148-155 (1997); Wiebe and Knaus, "Concepts for the design of anti-HIV nucleoside prodrugs for treating cephalic HIV infection", *Adv. Drug Delivery Rev.*: 39(1-3):63-80 (1999); Waller et al., "Prodrugs", *Br. J. Clin. Pharmac.* 28: 497-507 (1989), содержание которых включено в настоящее изобретение во всей полноте посредством ссылки.

Наночастицы, содержащие активный агент и липид.

Одним из основных ограничений доступных противогрибковых и антибактериальных составов для местного применения является малая продолжительность остаточного времени пребывания лекарственного средства на области нанесения. Например, в случае нанесения шампуня против перхоти на кожу головы и волосы активное лекарственное средство смывается с кожи головы сразу после мытья волос. Таким образом, лекарственное средство воздействует недостаточно долго для проявления противогрибкового эффекта. Следовательно, существует неудовлетворенная потребность в разработке состава, который позволит лекарственному средству оставаться на коже головы в течение длительного времени для действия на грибок. Для решения данной задачи в настоящем изобретении предложена система в форме наночастиц с подходящим диапазоном размеров, позволяющим наночастицам лучше удерживаться на области нанесения. В случае лечения перхоти, поскольку предполагается, что наночастицы будут попадать в микротрещины кожи головы и в волосяные фолликулы и будут задерживаться в них в течение длительного времени, применение наночастиц позволит обеспечить контролируемое высвобождение лекарственного средства. Кроме того, липидная зависимость липофильных грибов и бактерий может быть использована для разработки системы в форме наночастиц, содержащей подходящий источник липидов (например, жирные кислоты; три-, ди- или моноглицериды или другие липиды), которые являются пищей для микробов. Таким образом, система в форме наночастиц улучшает усваивание сохранившихся наночастиц или высвобожденного лекарственного средства по стратегии "тройного коня".

Соответственно, в другом аспекте настоящего изобретения предложены наночастицы, содержащие: (i) первый компонент, выбранный из противогрибковых агентов, антибактериальных агентов или комбинации указанных соединений; и (ii) второй компонент, выбранный из липида, полимера или комбинации указанных соединений. Понятно, что описание и варианты реализации наночастиц, описанные выше, также применимы к данному аспекту.

Первый и второй компоненты могут содержаться в наночастицах в любых количествах. Например, первый и второй компоненты независимо могут содержаться в количестве от примерно 0,01 до примерно 99 мас.% в пересчете на общую массу наночастицы. В некоторых вариантах реализации первый или второй компоненты содержатся в количестве от примерно 0,01 до примерно 99 мас.%, от примерно 0,01 до примерно 90 мас.%, от примерно 0,01 до примерно 80 мас.%, от примерно 0,01 до примерно 70 мас.%, от примерно 0,01 до примерно 60 мас.%, от примерно 0,01 до примерно 50 мас.%, от примерно 0,01 до примерно 40 мас.%, от примерно 0,01 до примерно 30 мас.%, от примерно 0,01 до примерно 25 мас.%, от примерно 0,1 до примерно 80 мас.%, от примерно 0,1 до примерно 70 мас.%, от примерно 0,1 до примерно 60 мас.%, от примерно 0,1 до примерно 50 мас.%, от примерно 0,1 до примерно 40 мас.%, от примерно 0,1 до примерно 30 мас.%, от примерно 0,0 до примерно 25 мас.% в пересчете на общую массу наночастицы.

В некоторых вариантах реализации первый или второй компоненты содержатся в количестве от нижнего предела, составляющего примерно 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 30, 50, 60, 70, 80 или 85 мас.%, и до верхнего предела, составляющего примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 30, 50, 60, 70, 80, 85 или 90 мас.% в пересчете на общую массу наночастицы.

В некоторых вариантах реализации первый и второй компоненты могут быть ковалентно связаны друг с другом. Если первый и второй компоненты ковалентно связаны друг с другом, они могут быть в форме конъюгированного пролекарства, как описано выше. Альтернативно, первый и второй компоненты нековалентно связаны друг с другом.

Наночастицы, содержащие первый и второй компоненты, могут быть выбраны из группы, состоящей из липосом, полимерных наночастиц, наноэмульсий, систем доставки лекарственных средств с самопроизвольным формированием микроэмульсии (SMEDDS), твердых липидных наночастиц (ТЛН), наноструктурированных жидких кристаллов, наночастиц на основе альбумина, дендримеров, углеродных нанотрубок, наноструктурированных липидных носителей (НЛН), полимерсом, нанокристаллов, наноэмульсий и т.п.

В некоторых вариантах реализации наночастицы, содержащие первый и второй компоненты, могут

дополнительно содержать поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества, приведенные в качестве примера, описаны выше.

В некоторых вариантах реализации наночастицы, содержащие первый и второй компоненты, могут дополнительно содержать вспомогательное вещество. Молекулы, приведенные в качестве примера, которые можно применять в качестве вспомогательных веществ, описаны выше.

В некоторых вариантах реализации второй компонент представляет собой липид. Липид может быть выбран из группы, состоящей из жирных кислот, жирных спиртов, глицеролипидов (например, моноглицеридов, диглицеридов и триглицеридов), фосфолипидов, глицерофосфолипидов, сфинголипидов, стероидных липидов, пренольных липидов, сахароллипидов, поликетидов и любых комбинаций указанных соединений.

В некоторых вариантах реализации липид может быть выбран из группы, состоящей из глицерилтрипальмитата (Tripalm), цетета-10, яичного лецитина, соевого лецитина, глицерилмонокаприлата (Carmul MCM C8 EP), Carmul MCM C10, глицеринтрикаприлата/капрата (CAPTEX® 355 EP/NF), глицериндистеарата (типа I) EP (Precirol ATO 5), лауриновой кислоты, тридециловой кислоты, миристиновой кислоты, пентадециловой кислоты, пальмитиновой кислоты, маргариновой кислоты, стеариновой кислоты, нонадециловой кислоты, арахидиновой кислоты, генэйкозиловой кислоты, бегеновой кислоты, трикозиловой кислоты, лингоцериновой кислоты, пентакозиловой кислоты, церотиновой кислоты, гептакозиловой кислоты, монтановой кислоты, нонакозиловой кислоты, мелиссиновой кислоты, генатриаконтиловой кислоты, лацериновой кислоты, псилластеариновой кислоты, геддовой кислоты, церопластовой кислоты, гексатриаконтиловой кислоты, α -линоленовой кислоты, стеаридоновой кислоты, эйкозапентаеновой кислоты, докозагексаеновой кислоты, линолевой кислоты, γ -линоленовой кислоты, дигомо- γ -линоленовой кислоты, арахидоновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, эйкозеновой кислоты, эруковой кислоты, нервоновой кислоты, мидовой кислоты, миристолеиновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, сапиеновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, вакценовой кислоты, линолевой кислоты, транс-транс-линолевой кислоты, α -линоленовой кислоты, арахидоновой кислоты, эйкозапентаеновой кислоты, эруковой кислоты, докозагексаеновой кислоты, каприловой кислоты, пеларгоновой кислоты, каприновой кислоты, ундециловой кислоты, лауриновой кислоты, тридециловой кислоты, миристиновой кислоты, пентадециловой кислоты, пальмитиновой кислоты, гептадекановой кислоты, стеариновой кислоты, нонадециловой кислоты, арахидиновой кислоты, генэйкозиловой кислоты, бегеновой кислоты, трикозиловой кислоты, лингоцериновой кислоты, пентакозиловой кислоты, церотиновой кислоты, гептакозиловой кислоты, монтановой кислоты, миристолеиновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, сапиеновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, вакценовой кислоты, линолевой кислоты, транс-транс-линолевой кислоты, α -линоленовой кислоты, γ -линоленовой кислоты, арахидоновой кислоты, эйкозапентаеновой кислоты, эруковой кислоты, докозагексаеновой кислоты, цис-11-октадеценовой кислоты, цис-11-эйкозеновой кислоты, ундециленовой кислоты, цис-13-докозеновой кислоты, неогептановой кислоты, неонанановой кислоты, неодекановой кислоты, изостеариновой кислоты, 10-ундеценовой кислоты, фосфатидной кислоты (фосфатидата, ФК), фосфатидилэтаноламина (цефалина, ФЭ), фосфатидилхолина (лецитина, ФХ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилинозитола (ФИ), фосфатидилинозитолфосфата (ФИФ), фосфатидилинозитолбифосфата (ФИБФ), фосфатидилинозитолтрифосфата (ФИТФ), церамидфосфорилхолина (сфингомиелина, СМ), церамидфосфорилэтаноламина (сфингомиелина, цер-ФЭ), церамидфосфорилглицерина, холестеранов, холанов, прегнанов, андростанов, эстранов, холестерина, каприлового спирта, 2-этилгексанола, пеларгонового спирта, капринового спирта, ундецилового спирта, лаурилового спирта, тридецилового спирта, миристилового спирта, пентадецилового спирта, цетилового спирта, пальмитолеилового спирта, гептадецилового спирта, стеарилового спирта, изостеарилового спирта, элаидилового спирта, олеилового спирта, линолеилового спирта, элаидолинолеилового спирта, линоленилового спирта, элаидолиноленилового спирта, рицинолеилового спирта, нонадецилового спирта, арахидилового спирта, генэйкозилового спирта, бегенилового спирта, эруцилового спирта, лигноцерилового спирта, церилового спирта, 1-гептакозанол, монтанилового спирта, 1-октакозанол, 1-нонакозанол, мирицилового спирта, мелисилового спирта, 1-дотриаконтанола, геддилового спирта, цетеарилового спирта, пропиленгликольдикапрата, 1,3-пропандиолдикаприлата, сложных эфиров каприловой/каприновой кислоты и насыщенного жирного спирта C_{12} - C_{18} , пропиленгликольдикаприлокапрата, пропиленгликольдикаприлокапрата, 1,3-пропандиолдикаприлата/дикапрата, глицерилтрикаприлата/трикапрата, каприлового/каприевого триглицерида, глицерилтрикаприлата/капрата/лаурата, глицерилтрикаприлата/трикапрата, каприлового/каприевого триглицерида, глицерилтрикаприлата/капрата, глицерилтриацетата, глицерилтрикаприлата, триолеина и любых комбинаций указанных соединений.

Системы в форме наночастиц, описанные в настоящем документе, обеспечивают новый способ улучшения усваивания сохранившихся наночастиц и/или высвобожденного лекарственного средства липофильными грибами и липофильными бактериями. Такие системы в форме наночастиц подходят для лечения грибковых и бактериальных инфекций у людей и других млекопитающих. В настоящем изобретении предложены наночастицы, общий вид которых представлен на фиг. 32.

Системы в форме наночастиц, описанные в настоящем документе, можно получать в форме полимерных наночастиц, липосом, наночастиц на основе альбумина, дендримеров, углеродных нанотрубок, твердых липидных наночастиц (ТЛН), наноструктурированных липидных носителей (НЛН), систем доставки лекарственных средств с самопроизвольным формированием микроэмульсии (SMEDDS), полимером, нанокристаллов, наноэмульсий и т.п. Такие наночастицы можно получать при помощи способов, обычно применяемых специалистами в данной области техники для получения различных типов наночастиц.

После получения дисперсии на основе наночастиц можно подвергать высокоскоростному центрифугированию для осаждения наночастиц или концентрировать при помощи устройства для центробежного фильтрования, диализной мембраны, системы тангенциальной (перекрестной) поточной фильтрации. Концентрированные дисперсии можно лиофилизировать при помощи криопротекторов с получением наночастиц высокой сыпучести. Дисперсию наночастиц или лиофилизированный порошок можно исследовать на основе изображений, полученных при помощи сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и/или просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) и/или атомно-силовой микроскопии (АСМ) и других способов. Кроме того, наночастицы можно получать в любых лекарственных формах в зависимости от медицинского применения, выбранного на основе конкретных клинических показаний.

Настоящее изобретение может быть дополнительно описано при помощи одного или более следующих пронумерованных пунктов.

1. Противогрибковое или антибактериальное пролекарство на основе конъюгата формул:
 - (i) $(AFA)_m-X-(L)_n$, где AFA представляет собой противогрибковый агент; L представляет собой носитель; X представляет собой линкер; m изменяется от 1 до 10 и n изменяется от 2 до 10;
 - (ii) $[(AFA)_m-X]_p-L$, где AFA представляет собой противогрибковый агент; L представляет собой носитель; X представляет собой линкер; m' составляет от 1 до 10 и p составляет от 1 до 10;
 - (iii) $AFA-[X-(L)_n]_q$, где AFA представляет собой противогрибковый агент; L представляет собой носитель; X представляет собой линкер; n' составляет от 1 до 10 и q составляет от 1 до 10 при условии, что оба n' и q одновременно не равняются 1; или
2. Пролекарство на основе конъюгата по п.1, отличающееся тем, что m' и p составляют 1.
3. Пролекарство на основе конъюгата по п.1, отличающееся тем, что q составляет 1 и n' составляет 2.
4. Пролекарство на основе конъюгата по п.1, отличающееся тем, что m" составляет 2.
5. Пролекарство на основе конъюгата по п.1, отличающееся тем, что пролекарство на основе конъюгата представляет собой наночастицу.
6. Пролекарство на основе конъюгата по п.5, отличающееся тем, что наночастица имеет размер от 1 до 1000 нм.
7. Пролекарство на основе конъюгата по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что пролекарство получают в форме наночастицы, выбранной из группы, состоящей из липосом, полимерных наночастиц, наноэмульсий, систем доставки лекарственных средств с самопроизвольным формированием микроэмульсии (SMEDDS), твердых липидных наночастиц, наноструктурированных жидких кристаллов и любых комбинаций указанных соединений.
8. Пролекарство на основе конъюгата по п.7, отличающееся тем, что наночастица имеет размер от 20 до 500 нм.
9. Пролекарство на основе конъюгата по любому из пп.1-8, отличающееся тем, что линкер связан по атому азота, входящему в кольцо фрагмента азола противогрибкового агента, или линкер связан по гидроксильной группе противогрибкового агента.
10. Пролекарство на основе конъюгата по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что линкер представляет собой расщепляемый линкер.
11. Пролекарство на основе конъюгата по любому из пп.1-10, отличающееся тем, что линкер расщепляется под действием эстеразы.
12. Пролекарство на основе конъюгата по п.11, отличающееся тем, что эстераза представляет собой липазу.
13. Пролекарство на основе конъюгата по любому из пп.1-12, отличающееся тем, что линкер расщепляется под действием липазы грибка *Malassezia*.
14. Пролекарство на основе конъюгата по п.13, отличающееся тем, что грибок относится к роду *Malassezia* spp.
15. Пролекарство на основе конъюгата по любому из пп.1-14, отличающееся тем, что линкер выбран группы, состоящей из:
 - (i) $-CH(R^1)-$, где R^1 представляет собой H или C_1-C_6 -алкил, который возможно замещен и/или содержит в цепи один или более гетероатомов, арилов, гетероариллов, циклилов или гетероциклилов;
 - (vii) $-CH(R^7)C(O)-$, где R^7 представляет собой H, C_1-C_6 -алкил, арил, гетероарил, циклил или гетероцикл, каждый из которых возможно замещен и/или содержит в цепи один или более гетероатомов, арилов, гетероариллов, циклилов или гетероциклилов;
 - (viii) $-CH(R^8)OC(O)-L'-C(O)O-$, где R^8 представляет собой H или C_1-C_6 -алкил и L' представляет собой алкил, который возможно замещен и/или содержит в цепи один или более гетероатомов, арилов, ге-

тероариллов, циклилов или гетероциклилов, каждый из которых возможно замещен;

(ix) $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-$, $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-\text{Y}-$ или $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-\text{Y}-\text{C}(\text{O})-$, где R^9 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил; Y представляет собой O, S или NH и L' представляет собой алкил, который возможно замещен и/или содержит в цепи один или более гетероатомов, арилов, гетероариллов, циклилов или гетероциклилов, каждый из которых возможно замещен;

(x) $-\text{CH}(\text{R}^{10a})\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{R}^{10b})-$, где R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил, каждый из которых возможно замещен; и L' представляет собой C_1 - C_{20} -алкил, который возможно замещен и/или содержит в цепи один или более гетероатомов, арилов, гетероариллов, циклилов или гетероциклилов, каждый из которых возможно замещен;

$-\text{C}(\text{O})-\text{L}'-\text{Y}-$ или $-\text{C}(\text{O})-\text{L}'-\text{Y}-\text{C}(\text{O})-$, где Y представляет собой O, S или NH и L' представляет собой алкил, который возможно замещен и/или содержит в цепи один или более гетероатомов, арилов, гетероариллов, циклилов или гетероциклилов, каждый из которых возможно замещен;

16. Пролечарство на основе конъюгата по любому из пп.1-15, отличающееся тем, что противогрибковый агент содержит фрагмент азола или гидроксильную группу.

17. Пролечарство на основе конъюгата по любому из пп.1-16, отличающееся тем, что противогрибковый агент выбран из группы, состоящей из флуконазола, изавуконазола, итраконазола, кетоконазола, миконазола, клотримазола, вориконазола, посаконазола, равуконазола, натамицина, лугензомицина, нистатина, амфотерицина В, эхинокандинов, кансидаса, прадимицинов, беаномицинов, никкомицинов, сордаринов, аллиламинов, триклозана, пироктона, фенпропиморфа, тербинафина, противогрибкового пептида, а также производных и аналогов указанных соединений.

20. Пролечарство на основе конъюгата по любому из пп.1-19, отличающееся тем, что носитель содержит карбоксильную или гидроксильную группу.

21. Пролечарство на основе конъюгата по любому из пп.1-20, отличающееся тем, что носитель представляет собой полимер; карбоксилированный полимер, гидроксильный полимер, полиэтиленгликоль; карбоксилированный ПЭГ; жирную кислоту, содержащую C_6 - C_{26} -алкил, который возможно замещен и/или содержит в цепи гетероатом, арил, гетероарил, циклил или гетероцикл; аминокислоту; пептид; нуклеиновую кислоту; глицерин, замещенный глицерин, антибактериальный агент, противогрибковый агент; альфа-гидроксикислоту, бета-гидроксикислоту, двухосновную оксакислоту или любые комбинации указанных соединений.

22. Пролечарство на основе конъюгата по любому из пп.1-21, отличающееся тем, что носитель представляет собой жирную кислоту, выбранную из группы, включающей каприловую кислоту, пеларгоновую кислоту, каприновую кислоту, ундециловую кислоту, лауриновую кислоту, тридециловую кислоту, миристиновую кислоту, пентадециловую кислоту, пальмитиновую кислоту, гептадекановую кислоту, стеариновую кислоту, нонадециловую кислоту, арахидиновую кислоту, генэйкозильную кислоту, бегеновую кислоту, трикозильную кислоту, лингоцериновую кислоту, пентакозильную кислоту, церотиновую кислоту, гептакозильную кислоту, монтановую кислоту, миристолеиновую кислоту, пальмитолеиновую кислоту, сапиеновую кислоту, олеиновую кислоту, элаидиновую кислоту, вакценовую кислоту, линолевую кислоту, транс-транс-линолевую кислоту, α -линоленовую кислоту, γ -линоленовую кислоту, арахидоновую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту, эруковую кислоту, докозагексаеновую кислоту, цис-11-октадеценовую кислоту, цис-11-эйкозеновую кислоту, ундециленовую кислоту, цис-13-докозеновую кислоту, неогептановую кислоту, неонановую кислоту, неодекановую кислоту, изостеариновую кислоту, 10-ундеценовую кислоту или адапален.

23. Пролечарство на основе конъюгата по любому из пп.1-21, отличающееся тем, что носитель представляет собой полимер, выбранный из группы, состоящей из СМГК, ПМК, ПЭГ, хитозана, пуллулана, полилактоидов, полигликолидов, поликапролактонов, сополимеров полимолочной и полигликолевой кислот, полиангидридов, полиэпсилонкапролактона, полиамидов, полиуретанов, сложных полиэфирамидов, сложных полиортоэфиров, полидиоксанов, полиацеталей, поликеталей, поликарбонатов, полиортокарбонатов, полидигидропиранов, полифосфазенов, полигидроксипропанов, полигидроксивалератов, полиалкиленоксалатов, полиалкиленсукцинатов, полияблочной кислоты, полиаминокислот, поливинилпирролидона, полиэтиленгликоля, полигидроксипропанов, полиметилметакрилата, хитина, хитозана, сополимеров полимолочной и полигликолевой кислот, полиглицеролсебацата (ПГС) и сополимеров, терполимеров, желатина, коллагена, шелка, хитозана, альгината, целлюлозы, полинуклеиновых кислот, ацетатов целлюлозы (в том числе диацетата целлюлозы), полиэтилена, полипропилена, полибутилена, полиэтилентерефталата (ПЭТ), поливинилхлорида, полистирола, полиамидов, нейлона, поликарбонатов, полисульфидов, полисульфонов, гидрогелей (например, акрилов), полиакрилонитрила, поливинилацетата, ацетобутирата целлюлозы, нитроцеллюлозы, сополимеров уретана и карбоната, сополимеров стирола и малеиновой кислоты, полиэтиленimina, плуроника (полоксамеров 407, 188), гиалурона, гепарина, агарозы, пуллулана, сополимеров этилена и винилового спирта (ПВС) и сополимеров, содержащих одно или более соединения из перечисленных выше.

24. Пролечарство на основе конъюгата по любому из пп.1-21, отличающееся тем, что носитель выбран из группы, состоящей из ундециленовой кислоты; пальмитиновой кислоты; олеиновой кислоты, линолевой кислоты, лауриновой кислоты, Lys-His-Lys-His-Lys-His гексапептида; L- или D-тирозина; L-

или D-серина; L- или D-треонина; пептида из 2-10 аминокислот; хитозана и пуллулана.

25. Пролекарство на основе конъюгата по любому из пп.1-24, отличающееся тем, что конъюгат представляет собой конъюгаты кетоконазол-метилен-пальмитат, кетоконазол-1-этилен-пальмитат, кетоконазол-метилен-лаурат, кетоконазол-1-этилен-лаурат, кетоконазол-метилен-ундециленат, кетоконазол-1-этилен-ундециленат, кетоконазол-метилен-олеат, кетоконазол-1-этилен-олеат, кетоконазол-метилен-линолеат, кетоконазол-1-этилен-линолеат, кетоконазол-метилен-СМГК, кетоконазол-пиридоксин-ундециленовая кислота, димер кетоконазол-пантенол, кетоконазол-пропиленгликоль-гексапептид, кетоконазол-молочная кислота-хитозан, кетоконазол-метилен-оксакислота-хитозан, димер кетоконазол-метилен-двухосновная оксакислота, димер кетоконазол-метилен-глутаминовая кислота, клиндамицин-лауриновая кислота, клиндамицин-гликолевая кислота-СМГК, клиндамицин-янтарная кислота-СМГК, клиндамицин-адапален, эритромицин-лауриновая кислота, эритромицин-молочная-лауриновая кислота, лауриновая кислота-СМГК-эритромицин, адапален-триэтиленгликон-эритромицин, димер клиндамицина, димер клиндамицина с азелаиновой кислотой, димер клиндамицина с карбоксилированным ПЭГ, димер клиндамицина с глутаминовой кислотой, димер клиндамицина с оксидиуксусной кислотой, клиндамицин-триклозан, клиндамицин-глутаминовая кислота-триклозан или клиндамицин-оксидиуксусная кислота-триклозан.

26. Наночастица, содержащая (i) первый компонент, выбранный из противогрибковых агентов, антибактериальных агентов или комбинации указанных соединений; и (ii) второй компонент, выбранный из липида, полимера или комбинации указанных соединений.

27. Наночастица по п.26, отличающаяся тем, что первый компонент содержится в количестве от примерно 0,01 до примерно 99 мас.% в пересчете на общую массу наночастицы.

28. Наночастица по пп. 26 или 27, отличающаяся тем, что липид содержится в количестве от примерно 0,01 до примерно 99 мас.% в пересчете на общую массу наночастицы.

29. Конъюгат по любому из пп.26-28, отличающийся тем, что первый и второй компоненты нековалентно связаны друг с другом.

30. Наночастица по любому из пп.26-29, отличающаяся тем, что наночастицу выбран из группы, состоящей из липосом, полимерных наночастиц, наноэмульсий, систем доставки лекарственных средств с самопроизвольным формированием микроэмульсии (SMEDDS), твердых липидных наночастиц (ТЛН), наноструктурированных жидких кристаллов, наночастиц на основе альбумина, дендримеров, углеродных нанотрубок, наноструктурированных липидных носителей (НЛН), полимерсом, нанокристаллов, наноэмульсий и т.п.

31. Наночастица по любому из пп.26-30, отличающаяся тем, что наночастица имеет размер от примерно 1 до примерно 1000 нм.

32. Наночастица по любому из пп.26-31, отличающаяся тем, что наночастица имеет размер от примерно 20 до примерно 500 нм.

33. Наночастица по любому из пп.26-32, отличающаяся тем, что наночастица дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

34. Способ по п.33, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество содержится в количестве от примерно 0,01 до примерно 30 мас.% в пересчете на общую массу наночастицы.

35. Наночастица по любому из пп.26-34, отличающаяся тем, что наночастица дополнительно содержит носитель или вспомогательное вещество.

36. Наночастица по п.35, отличающаяся тем, что вспомогательное вещество содержится в количестве от примерно 0,01 до примерно 30 мас.% в пересчете на общую массу наночастицы.

37. Наночастица по любому из пп.26-36, отличающаяся тем, что липид выбран из группы, состоящей из жирных кислот, жирных спиртов, глицеролипидов (например, моноглицеридов, диглицеридов и триглицеридов), фосфолипидов, глицерофосфолипидов, сфинголипидов, стеринных липидов, пренольных липидов, сахароллипидов, поликетидов и любых комбинаций указанных соединений.

38. Наночастица по любому из пп.26-37, отличающаяся тем, что липид выбран из группы, состоящей из глицерилтрипальмитата (Tripalm), цетета-10, яичного лецитина, соевого лецитина, глицерилмонокаприлата (Carmul MCM C8 EP), Carmul MCM C10, глицеринтрикаприлата/капрата (CAPTEX® 355 EP/NF), глицериндистеарата (типа I) EP (Precirol ATO 5), лауриновой кислоты, тридециловой кислоты, миристиновой кислоты, пентадециловой кислоты, пальмитиновой кислоты, маргариновой кислоты, стеариновой кислоты, нонадециловой кислоты, арахидиновой кислоты, генэйкозиловой кислоты, бегеновой кислоты, трикозиловой кислоты, лингоцериновой кислоты, пентакозиловой кислоты, церотиновой кислоты, гептакозиловой кислоты, монтановой кислоты, нонакозиловой кислоты, мелиссиновой кислоты, генаконтриловой кислоты, лацериновой кислоты, псилластеариновой кислоты, геддовой кислоты, церопластовой кислоты, гексатриаконтриловой кислоты, α -линоленовой кислоты, стеаридиновой кислоты, эйкозапентаеновой кислоты, докозагексаеновой кислоты, линолевой кислоты, γ -линоленовой кислоты, дигомо- γ -линоленовой кислоты, арахидиновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, эйкозеновой кислоты, эруковой кислоты, нервоновой кислоты, мидовой кислоты, миристолеиновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, сапиеновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, вак-

ценовой кислоты, линолевой кислоты, транс-транс-линолевой кислоты, α -линоленовой кислоты, арахидоновой кислоты, эйкозапентаеновой кислоты, эруковой кислоты, докозагексаеновой кислоты, каприловой кислоты, пеларгоновой кислоты, каприновой кислоты, ундециловой кислоты, лауриновой кислоты, тридециловой кислоты, миристиновой кислоты, пентадециловой кислоты, пальмитиновой кислоты, гептадекановой кислоты, стеариновой кислоты, нонадециловой кислоты, арахидиновой кислоты, генэйкозиловой кислоты, бегеновой кислоты, трикозиловой кислоты, лингоцериновой кислоты, пентакозиловой кислоты, церотиновой кислоты, гептакозиловой кислоты, монтановой кислоты, миристоролеиновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, сапиеновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, вакценовой кислоты, линолевой кислоты, транс-транс-линолевой кислоты, α -линоленовой кислоты, γ -линоленовой кислоты, арахидоновой кислоты, эйкозапентаеновой кислоты, эруковой кислоты, докозагексаеновой кислоты, цис-11-октадеценовой кислоты, цис-11-эйкозеновой кислоты, ундециленовой кислоты, цис-13-докозеновой кислоты, неогептановой кислоты, неононановой кислоты, неодекановой кислоты, изостеариновой кислоты, 10-ундеценовой кислоты, фосфатидной кислоты (фосфатидата, ФК), фосфатидилэтаноламина (цефалина, ФЭ), фосфатидилхолина (лецитина, ФХ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилинозитола (ФИ), фосфатидилинозитолфосфата (ФИФ), фосфатидилинозитолбифосфата (ФИБФ), фосфатидилинозитолтрифосфата (ФИТФ), церамидфосфорилхолина (сфингомиелина, СМ), церамидфосфорилэтаноламина (сфингомиелина, цер-ФЭ), церамидфосфорилглицерина, холестеранов, холестанов, прегнанов, андростанов, эстренов, холестерина, каприлового спирта, 2-этилгексанола, пеларгонового спирта, капринового спирта, ундецилового спирта, лаурилового спирта, тридецилового спирта, миристилового спирта, пентадецилового спирта, цетилового спирта, пальмитолеилового спирта, гептадецилового спирта, стеарилового спирта, изостеарилового спирта, элаидилового спирта, олеилового спирта, линолеилового спирта, элаидолинолеилового спирта, линоленилового спирта, элаидолиноленилового спирта, рицинолеилового спирта, нонадецилового спирта, арахидилового спирта, генэйкозилового спирта, бегенилового спирта, эруцилового спирта, лигноцерилового спирта, церилового спирта, 1-гептакозанол, монтанилового спирта, 1-октакозанол, 1-нонакозанол, мирицилового спирта, мелиссилового спирта, 1-дотриаконтанола, геддилового спирта, цетеарилового спирта, пропиленгликольдикапра-та, 1,3-пропандиолдикаприлата, сложных эфиров каприловой/каприновой кислоты и насыщенного жирного спирта C_{12} - C_{18} , пропиленгликольдикаприлокапрата, пропиленгликольдикаприлокапрата, 1,3-пропандиолдикаприлата/дикапра-та, глицерилтрикаприлата/трикапра-та, каприлового/каприевого триглицерида, глицерилтрикаприлата/капрата/лаурата, глицерилтрикаприлата/трикапра-та, каприлового/каприевого триглицерида, глицерилтрикаприлата/капрата, глицерилтриацетата, глицерилтрикаприлата, триолеина и любых комбинаций указанных соединений.

39. Конъюгат по любому из пп.26-38, отличающийся тем, что противогрибковый агент выбран из группы, состоящей из цинк-пиритиона, пироктоноламина, абафунгина, албаконазола, аллицина, аморолфина, анидулафунгина, бензойной кислоты с кератолитическим агентом, бутенафина, бутконазола, каспофунгина, циклопирокса (циклопироксоламина), цитронеллового масла, клотримазола, кокосового масла, кристаллического фиолетового, эконазола, фентиконазола, флуконазола, флуцитозина или 5-фторцитозина, гризеофульвина, галопротина, йода, изавуконазола, изоконазола, итраконазола, кетоназола, мирта лимонного, микафунгина, миконазола, нафтифина, масла семян нима, экстракта листьев оливкового дерева, омоконазола, апельсинового масла, оксиконазола, пальмазарового масла, пачули, полигидриал, позаконазола, равуконазола, селена, сертаконазола, сулконазола, масла чайного дерева - ISO 4730 ("Масла чайного дерева, типа терпинен-4-ола"), тербинафина, терконазола, тиокконазола, толнафтана, ундециленовой кислоты, вориконазола, смешанного сульфида селена и цинка, флуконазола, изавуконазола, итраконазола, кетоназола, миконазола, клотримазола, вориконазола, позаконазола, равуконазола, натамицина, лущензомицина, нистатина, амфотерицина В, эхинокандинов, кансидаса, прадимицинов, беаномицинов, никкомицинов, сордаринов, аллиламинов, триклозана, пироктона, фенпропиморфа, тербинафина, противогрибкового пептида, а также производных и аналогов указанных соединений.

41. Композиция для личной гигиены, содержащая эффективное количество пролекарства на основе конъюгата, по любому из пп.1-25 или наночастица по любому из пп.26-40.

42. Композиция для личной гигиены по п.41, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит фармацевтический агент или агент для местного применения.

43. Композиция для личной гигиены по п.42, отличающаяся тем, что фармацевтический агент или агент для местного применения выбран из группы, состоящей из агентов, которые улучшают состояние или устраняют возрастные пятна, кератозы и морщины; местных анальгетиков и анестетиков; агентов против акне; антибактериальных агентов; агентов против дрожжевых грибков; противогрибковых агентов; противовирусных агентов; агентов против перхоти; агентов против дерматита; противогистаминных средств; средств против зуда; противорвотных средств; средств от укачивания; противовоспалительных средств; средств против гиперкератоза; средств против пота; средств против псориаза; средств против себореи; кондиционеров для волос и средств для лечения волос; омолаживающих средств и средств против морщин; средств против загара и солнцезащитных средств; средств, отбеливающих кожу; депигментирующих средств; витаминов; кортикостероидов; средств, способствующих загару; увлажнителей; гор-

монов; ретиноидов; средств для лечения заболеваний десен или для ухода за полостью рта; сердечно-сосудистых средств для местного применения; средств для удаления мозолей, кожных наростов и бородавок, средств для удаления волос и любых комбинаций указанных соединений.

44. Композиция для личной гигиены по пп. 42 или 43, отличающаяся тем, что фармацевтический агент или агент для местного применения выбран из группы, состоящей из азелаиновой кислоты, триклозана, альфа-гидроксикислот, гликолевой кислоты, миндальной кислоты, бета-гидроксикислот, салициловой кислоты, полигидроксикислот, лактобионовой кислоты, галактозы, глюконовой кислоты, адапалена, абакавира, ацебутолола, ацетаминофена, ацетаминосалола, ацетазоламида, ацетогидроксамовой кислоты, ацетилсалициловой кислоты, ацитретина, акловата, акривастина, актика, ацикловира, адапалена, адефовира дипивоксила, аденозина, альбутерола, альфузозина, аллопуринола, аллоксантина, алмотриптана, алпразолама, алпренолола, ацетата алюминия, хлорида алюминия, хлоргидроксида алюминия, гидроксида алюминия, амантадина, амилорида, аминакрина, аминокбензойной кислоты (ПАБК), аминокaproновой кислоты, аминоксалициловой кислоты, амиодарона, амитриптилина, амлодипина, амокарзина, амодиавина, аморолфина, амоксапина, амфетамина, ампициллина, анагелида, анастрозола, антралина, апоморфина, апрепитанта, арбутина, арипипразола, аскорбиновой кислоты, аскорбилпальмитата, атазанавира, атенолола, атомоксетина, атропина, азатиоприна, азелаиновой кислоты, азеластина, азитромицина, бацитрацина, беклометазона дипропионата, бемегида, беназеприла, бендрофлуметиазида, бензокаина, бензоната, бензофенона, бензтропина, бепридила, бетаметазона дипропионата, бетаметазона валерата, бримонидина, бромфенирамина, бупивакаина, бупренорфина, бупропиона, буримамида, бутенафина, бутконазола, каберголина, кофеиновой кислоты, кофеина, кальципотриена, камфоры, кандесартана цилексетила, капсаицина, карбамазепина, цефдиторена пивоксила, цефепима, цефподоксима проксетила, цецекоксима, цетиризина, цевимелина, хитозана, хлордiazепоксида, хлоргексидина, хлорохина, хлортиазида, хлороксиленола, хлорфенирамина, хлорпромазина, хлорпропамида, циклопирокса, цилостазола, циметидина, цинакальтета, ципрофлоксацина, циталопрама, лимонной кислоты, кладрибина, кларитромицина, клемастина, клиндамицина, клиохинола, клобетазола пропионата, кломифена, клонидина, клопидогрела, клотримазола, клозапина, кокаина, кодеина, кромолина, кротамитона, циклизина, циклобензаприна, циклосерина, цитарабина, дакарбазина, дальфопристина, дапсона, даптомицина, даунорубицина, дефероксамина, дегидроэпиандростерона, делавирдина, дезипрамина, дезлоратадина, десмопрессина, дезоксиметазона, дексаметазона, дексмететомидина, дексметилфенидата, дексразоксана, декстроамфетамина, диазепам, дицикломина, диданозина, дигидрокодеина, дигидроморфина, дилтиазема, 6,8-димеркаптооктановой кислоты (дигидролипоевой кислоты), дифенгидрамина, дифеноксилата, дипиридамола, дизопирамида, добутамина, дофетилида, доласетрона, донепезила, сложных эфиров дофа, дофамида, дофамина, дорзоламида, доксемина, доксорубицина, доксициклина, доксиламина, доксипина, дулоксетина, диклонина, эконазола, эфлорнитина, элетриптана, эмтрицитабина, эналаприла, эфедрина, эпинерфина, эпинина, эпирубицина, эптифибатида, эрготамина, эритромицина, эсциталопрама, эсмолола, эзомеразола, эстразолама, эстрадиола, этакриновой кислоты, этинилэстрадиола, этидокаина, этомидата, фамцикловира, фамотидина, фелодипина, фентанила, феруловой кислоты, фексофенадина, флекаинида, флуконазола, флуцитозина, флуоцинолона ацетонида, флуоцинонида, 5-фторурацила, флуоксетина, флуфеназина, флуразепама, флувоксамина, формотерола, фурсемида, галактаролактона, галактоновой кислоты, галактонолактона, галантамина, гатифлоксацина, гексифенина, гемцитабина, гемифлоксацина, гликолевой кислоты, гризеофульвина, гвайфенезина, гуанетидина, N-гуанилгистамина, галоперидола, галопротина, гексилрезорцинола, гоматропина, гомосалата, гидралазина, гидрохлортиазида, гидрокортизона, гидрокортизон 21-ацетата, гидрокортизон 17-бутирата, гидрокортизон 17-валерата, гидроморфона, гидрохинона, моноэфира гидрохинона, гидроксизина, гиосциамина, гипоксантина, ибупрофена, ихтиола, идарубицина, иматиниба, имипрамина, имиквимода, индинавира, индометацина, ирбесартана, иринотекана, изотарина, изопротеренола, итраконазола, канамидина, кетамина, кетансерина, кетоназола, кетопрофена, кетотифена, койевой кислоты, лабеталола, молочной кислоты, лактобионовой кислоты, ламивудина, ламотриджина, лансопрозола, летрозолола, лейпролида, левалбутерола, левофлоксацина, лидокаина, линезолида, лобелина, лоперамида, лозартана, локсапина, диэтиламида лизергиновой кислоты, мафенида, яблочной кислоты, мальтобионовой кислоты, миндальной кислоты, мапротилина, мебендазола, мекамиламина, меклизина, меклоциклина, мемантина, ментола, меперидина, мепивакаина, меркаптопурина, мескалина, метанефрина, метапротеренола, метараминола, метформина, метадола, метамфетамина, метотрексата, метоксамина, сложных эфиров метилдофа, метилдопамида, 3,4-метилendioксиметамфетамина, метилмолочной кислоты, метилникотината, метилфенидата, метилсалицилата, метиамида, метолазона, метопролола, метронидазола, мексилетина, миконазола, мидазолама, мидодрина, миглустата, миноциклина, миноксидила, миртазапина, митоксантрона, мозксиприлата, моллиндона, монобензона, морфина, моксифлоксацина, моксонидина, мупироцина, надолола, нафтифина, налбуфина, налмефена, налоксона, напроксена, нефазодона, нелфинавира, неомицина, невирапина, никардипина, никотина, нифедипина, нимодипина, нисолдипина, низатидина, норэпинефрина, нистатина, октопамина, октреотида, октилметоксидинамата, октилсалицилата, офлоксацина, оланзапина, олмесартана медексомила, олопатадина, омепразола, ондансетрона, оксиконазола, оксотримерина, оксибензона, оксипутинина, оксикодона, оксиметазолина, падамата О, палоносетрона, пантотеновой кислоты, панто-

иллактона, пароксетина, пемолина, пенцикловира, пенициллина, пенициллинов, пентазоцина, пентобарбитала, пентостатина, пентоксифиллина, перголида, периндоприла, перметрина, фенциклидина, фенелзина, фенирамина, фенметразина, фенобарбитала, фенола, феноксибензамина, фентоламина, фенилэфрина, фенилпропаноламина, фенитоина, физостигмина, пилокарпина, пимозиды, пиндолола, пиогли-тазона, пипамазина, пиперонилбутоксиды, пирензепина, подофилокса, подофиллина, прамипексола, пра-моксина, празозина, преднизона, преналтерола, прилокаина, прокаинамида, прокаина, прокарибазина, промазина, прометамина, прометамина пропионата, пропафенона, пропоксифена, пропанолола, пропи-тиоурацила, протриптилина, псевдоэфедрина, пиретрина, пириламины, пириметамин, кветиапин, хина-прила, хинетазона, хинидина, хинупрестина, рабепразола, резерпина, резорцина, ретиная, 13-цис-ретиноевой кислоты, ретиноевой кислоты, ретинола, ретинилацетата, ретинилпальмитата, рибавирина, рибоновой кислоты, рибонолактона, рифампина, рифапентина, рифаксимины, рилузола, римантадина, ризедроновой кислоты, рисперидона, ритодрина, ривастигмина, ризатриптана, ропинирола, ропивакаина, салициламида, салициловой кислоты, салметерола, скополамина, селегилина, сульфиды селена, серото-нина, сертиндола, сертралина, сибутрамина, силденафила, соталола, стрептомицина, стрихнина, сулкон-зола, сульфабенза, сульфабензамида, сульфабромметазина, сульфациетамиды, сульфаклорпиридазина, сульфацина, сульфадиазина, сульфадиметоксина, сульфадоксина, сульфатуанола, сульфалена, сульфа-метизола, сульфаметоксазола, сульфаниламида, сульфацирамина, сульфациридина, сульфасалазина, сульфазомизола, сульфатиазола, сульфизоксазола, тадалафила, тамсулозина, винной кислоты, тазароте-на, тегасерола, телитромицина, телмисартана, темозоломида, фенофовира дизопроксиды, теразозина, тер-бинафина, тербуталина, терконазола, терфенадина, тетракаина, тетрациклина, тетрадрозолина, теобро-мина, теофиллина, тиабендазола, тиоридазина, тиотиксена, тимола, тиагабина, тимолола, тинидазола, тиоконазола, тирофибана, тизанидина, тобрамицина, токаида, толазолина, толбутамыда, толнафтаты, толтероидина, трамадола, транилципромина, тразодона, триамцинолона ацетониды, триамцинолона диаце-тата, триамцинолона гексацетониды, триамтерена, триазоламы, триклозана, трифлупромазина, тримето-прима, тримипрамина, трипеленнамина, трипролидина, трометамин, троповой кислоты, тирамина, ун-дециленовой кислоты, мочевины, уроканиновой кислоты, урсодиола, варденафила, венлафаксина, вера-памиды, витамин Е-ацетата, вориконазола, варфарина, ксантина, зафирлукаста, залеплона, цинк-пиритиона, зипрасидона, золмитриптана, золпидема и любых комбинаций указанных соединений.

45. Композиция для личной гигиены по любому из пп.41-44, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно косметическое сырье или вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из антиоксидантов, консервирующих средств, наполнителей, поверхно-стно-активных веществ, солнцезащитных средств против УФ-излучения А и/или УФ-излучения В, аро-матизаторов, загустителей, смачивающих агентов, анионных полимеров, неионогенных полимеров, ам-фотерных полимеров, стабилизаторов вязкости/пены, опалесцирующих/перламутровых добавок, ком-плексообразующих агентов, стабилизирующих агентов, кондиционеров для волос, смачивающих средств, антистатических агентов, антифризов, буферных агентов, красителей, пигментов, углеводов, сложных эфиров, жирных спиртов, жирных кислот, эмульгаторов, модификаторов вязкости, материалов на основе силикона, поверхностно-активных веществ, смягчающих веществ, увлажнителей, стабилизато-ров, пленкообразующих веществ, ароматизаторов, красителей, хелатирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, регуляторов pH, водоотталкивающих агентов, веществ, регулирующих сухость кожи, витаминов, растительных экстрактов, гидроксикислот, органических солнцезащитных средств, неорга-нических солнцезащитных средств на основе пептида и средств для искусственного загара.

46. Композиция для личной гигиены по любому из пп.41-45, отличающаяся тем, что композиция для личной гигиены представляет собой композицию для ухода за волосами, выбранную из группы, со-стоящей из шампуня, кондиционера, ополаскивателя, лосьона, аэрозоля, геля, мусса и краски для волос.

47. Способ лечения или предотвращения перхоти, включающий стадию нанесения композиции по любому из пп.41-46 на кожу головы субъекта, нуждающегося в таком лечении.

48. Композиция для личной гигиены по любому из пп.41-45, отличающаяся тем, что композиция для личной гигиены представляет собой композицию для ухода за кожей, выбранную из группы, состоя-щей из лосьонов, кремов, гелей, косметических карандашей, спреев, мазей, очищающих жидкостей для умывания, очищающих твердых мыл, паст, пен, порошков, кремов для бритья и салфеток.

49. Способ лечения или предотвращения акне, включающий стадию нанесения композиции по лю-бому из пп.41-46 или 48 на кожу субъекта, нуждающегося в таком лечении.

50. Способ лечения или предотвращения грибковой инфекции у субъекта, включающий введение композиции по любому из пп.1-25 или 26-40.

51. Способ по п.50, отличающийся тем, что указанное введение является местным или системным.

52. Способ по пп. 50 или 51, отличающийся тем, что грибковая или бактериальная инфекция вы-брана из группы, состоящей из орального/вагинального кандидоза, дерматофитоза (лишайных заболеваний волосистых участков тела и головы, а также бороды, паховой области и стоп), инфекций ногтей, уш-ных инфекций и любых комбинаций указанных заболеваний.

53. Способ по любому из пп.50-52, отличающийся тем, что субъект является млекопитающим.

54. Способ по любому из пп.50-53, отличающийся тем, что субъект является человеком.

55. Способ по любому из пп.50-53, отличающийся тем, что субъект является млекопитающим, отличным от человека.

56. Применение композиции по любому из пп.1-25 или 26-40 для лечения или предотвращения грибковой инфекции у субъекта.

57. Применение п.56, отличающееся тем, что композицию наносят местно или вводят системно.

58. Применение пп. 56 или 57, отличающееся тем, что грибковая инфекция выбрана из группы, состоящей из орального/вагинального кандидоза, дерматофитоза (лишайных заболеваний волосистых участков тела и головы, а также бороды, паховой области и стоп), инфекций ногтей, ушных инфекций и любых комбинаций указанных заболеваний.

59. Применение любого из пп. 56-58, отличающееся тем, что субъект является млекопитающим.

60. Применение любого из пп. 56-59, отличающееся тем, что субъект является человеком.

61. Применение любого из пп. 56-59, отличающееся тем, что субъект является млекопитающим, отличным от человека.

Определения.

Для удобства некоторые термины, используемые в описании настоящего изобретения, примерах и пригалаемой формуле изобретения, собраны в данном разделе. Если не указано иное или отдельно не определено в контексте, следующие термины и фразы включают значения, приведенные ниже. Если явно не указано иное или не очевидно из контекста, термины и фразы, приведенные ниже, не исключают значения, которые термин или фраза имеют в области техники, к которой они относятся. Определения приводятся для помощи в описании конкретных вариантов реализации и не ограничивают изобретение, поскольку объем изобретения ограничивается только формулой изобретения. Кроме того, если иное не предусмотрено контекстом, термины в единственном числе включают термины во множественном числе и термины во множественном числе включают термины в единственном числе.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, аналогичные значениям, обычно используемым специалистом в области техники, к которой относится изобретение. Хотя при реализации или тестировании настоящего изобретения могут быть использованы любые известные способы, устройства и материалы, в настоящем документе описаны подходящие способы, устройства и материалы.

Термин "содержащий" или "содержит", используемый в настоящем документе, применяется в отношении композиций, способов и их соответствующих компонентов, являющихся существенными для настоящего изобретения, но также может включать неуказанные элементы независимо от того, являются ли они существенными или нет.

Термин "по существу состоящий из", используемый в настоящем документе, относится к элементам, необходимым для данного варианта реализации. Термин подразумевает возможность присутствия дополнительных элементов, которые не оказывают существенного влияния на основные элементы и новые или функциональные характеристики данного варианта реализации настоящего изобретения.

Термин "состоящий из" относится к композициям, способам и их соответствующим компонентам, описанным в настоящем документе, которые не содержат любых элементов, не описанных в описании данного варианта реализации.

За исключением примеров или случаев, где указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов или показатели условий реакции, используемые в настоящем документе, во всех случаях следует понимать, как числовые значения с учетом применения термина "примерно". При использовании в отношении процентов термин "примерно" может означать $\pm 1\%$.

Термины в единственном числе включают термины во множественном числе, если в контексте ясно не указано иное. Схожим образом, слово "или" включает слово "и", если в контексте ясно не указано иное.

Хотя при реализации или тестировании настоящего описания могут быть использованы способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, ниже описаны подходящие способы и материалы. Термин "содержит" означает "включает". Сокращение "e.g." происходит от латинского "exempli gratia" и используется в настоящем документе в качестве неограничивающего примера. Таким образом, сокращение "e.g." является синонимом термина "например".

Термины "сниженный", "снижение", "снижать" и "ингибировать" используются в настоящем документе для обозначения статистически значимого снижения. Тем не менее, во избежание сомнений, термины "сниженный", "снижение", "снижать" и "ингибировать" означают снижение по меньшей мере на 10% по сравнению с контрольным уровнем, например, снижение по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90% или вплоть до 100% (например, полное отсутствие по сравнению с контрольным образцом) или любое снижение в диапазоне 10-100% по сравнению с контрольным уровнем.

Термины "увеличенный", "увеличивать", "повышать" и "активировать" используются в настоящем

документе для обозначения статистически значимого увеличения; во избежание любых сомнений, термины "увеличенный", "увеличивать", "повышать" и "активировать" означают увеличение по меньшей мере на 10% по сравнению с контрольным уровнем, например, увеличение по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90% или вплоть до 100%, или любое увеличение в диапазоне 10-100% по сравнению с контрольным уровнем, или увеличение по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз или по меньшей мере в 10 раз, или любое увеличение в диапазоне между 2-кратным и 10-кратным или более по сравнению с контрольным уровнем.

Термины "статистически значимый" или "значительный" относятся к статистическому уровню значимости и, как правило, составляют два среднеквадратических отклонения (2СКО) ниже нормальной концентрации маркера или ниже. Термины относятся к статистическому доказательству наличия разницы. Она определяется, как возможность опровержения нулевой гипотезы, если фактически нулевая гипотеза является истинной. Решение часто принимается при помощи р-значения.

Под "лечением", "предотвращением" или "улучшением состояния" подразумевается задержка или предотвращение появления заболевания или расстройства, обращение, облегчение, улучшение состояния, ингибирование, замедление или остановка развития, обострения или ухудшения развития и тяжести состояния, связанного с таким заболеванием или расстройством. В одном из вариантов реализации по меньшей мере один симптом заболевания или расстройства облегчается по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40% или по меньшей мере на 50%.

Термины "эффективный" и "эффективность", используемые в настоящем документе, включают фармакологическую эффективность и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лечения с достижением целевого биологического эффекта у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или другим нежелательным физиологическим эффектам на уровне клеток, органов и/или организма (часто относящимся к побочным эффектам), возникающим в результате лечения. "Менее эффективный" означает, что лечение приводит к менее терапевтически значимому уровню фармакологической эффективности и/или терапевтически более высокому уровню нежелательных физиологических эффектов.

Для простоты химические фрагменты, определенные и приводимые на протяжении всего объема заявки, могут представлять собой одновалентные химические фрагменты (например, алкил, арил и т.п.) или поливалентные фрагменты при соответствующих структурных условиях, понятных специалистам в данной области техники. Например, фрагмент "алкила" может представлять собой моновалентный радикал (например, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$) или бивалентный связывающий фрагмент, в случае которого специалистам в данной области техники понятно, что алкил представляет собой бивалентный радикал (например, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), который эквивалентен термину "алкилен". Схожим образом, в случаях потребности в бивалентных фрагментах при использовании "алкокси", "алкиламино", "арилокси", "алкилтио", "арила", "гетероарила", "гетероциклила", "алкила", "алкенила", "алкинила", "алифатического алкила" или "циклоалкила" специалистам в данной области техники понятно, что термины "алкокси", "алкиламино", "арилокси", "алкилтио", "арил", "гетероарил", "гетероциклический", "алкил", "алкенил", "алкинил", "алифатический алкил" или "циклоалкил" относятся к соответствующим бивалентным фрагментам.

Термин "галоген" относится к любому радикалу фтора, хлора, брома или йода.

Термин "ацил" относится к алкилкарбонильному, циклоалкилкарбонильному, арилкарбонильному, гетероциклилкарбонильному или гетероарилкарбонильному заместителю, любой из которых может быть дополнительно замещен заместителями. Ацильные группы, приведенные в качестве примера, включают, но не ограничиваются ими, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алканоил (например, формил, ацетил, пропионил, бутирил, валерил, капроил, трет-бутилацетил и т.п.), ($\text{C}_3\text{-C}_6$)циклоалкилкарбонил (например, циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклопентилкарбонил, циклогексилкарбонил и т.п.), гетероциклический карбонил (например, пирролидинилкарбонил, пирролид-2-он-5-карбонил, пиперидинилкарбонил, пиперазинилкарбонил, тетрагидрофуранилкарбонил и т.п.), ароил (например, бензоил) и гетероарил (например, тиофенил-2-карбонил, тиофенил-3-карбонил, фуранил-2-карбонил, фуранил-3-карбонил, 1Н-пирроил-2-карбонил, 1Н-пирроил-3-карбонил, бензо[b]тиофенил-2-карбонил и т.п.). Кроме того, алкильный, циклоалкильный, гетероциклильный, арильный и гетероарильный фрагменты ацильной группы могут представлять собой любую из групп, описанных в соответствующих определениях.

Термин "алкил" относится к насыщенным или ненасыщенным неароматическим углеводородным цепям, которые могут представлять собой линейную или разветвленную цепь, содержащую указанное количество атомов углерода (они включают, без ограничений, пропил, аллил или пропаргил), которые могут дополнительно содержать N, O или S. Например, $\text{C}_1\text{-C}_6$ означает, что группа может содержать от 1 до 6 (включительно) атомов углерода.

Термин "алкенил" относится к алкилу, который содержит по меньшей мере одну двойную связь. Алкенильные группы, приведенные в качестве примера, включают, но не ограничиваются ими, напри-

мер, этенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил и т.п.

Термин "алкинил" относится к алкилу, который содержит по меньшей мере одну тройную связь.

Термин "алкокси" относится к -О-алкильному радикалу.

Термин "аминоалкил" относится к алкилу, замещенному амино.

Термин "меркапто" относится к -SH радикалу.

Термин "тиоалкокси" относится к -S-алкильному радикалу.

Термин "арил" относится к моноциклической, бициклической или трициклической ароматической кольцевой системе, в которой 0, 1, 2, 3 или 4 атома углерода каждого кольца могут быть замещены заместителем. Арильные группы, приведенные в качестве примера, включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, антраценил, азуленил, флуоренил, инданил, инденил, нафтил, фенил, тетрагидронафтил и т.п.

Термин "арилалкил" относится к алкилу, замещенному арилом.

Термин "циклил" или "циклоалкил" относится к насыщенным и частично ненасыщенным циклическим углеводородным группам, содержащим от 3 до 12 атомов углерода, например, от 3 до 8 атомов углерода, и, например, от 3 до 6 атомов углерода, в которых циклоалкильная группа возможно дополнительно замещена. Циклоалкильные группы, приведенные в качестве примера, включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктил и т.п.

Термин "гетероарил" относится к ароматической 5-8-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе, содержащей 1-3 гетероатомов в случае моноциклической системы, 1-6 гетероатомов в случае бициклической системы или 1-9 гетероатомов в случае трициклической системы, причем указанные гетероатомы выбраны из О, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов из N, О или S в случае моноциклической системы, бициклической или трициклической системы, соответственно), где 0, 1, 2, 3 или 4 атома углерода каждого кольца могут быть замещены заместителем. Гетероарильные группы, приведенные в качестве примера, включают, но не ограничиваются ими, пиридил, фурил или фуранил, имидазолил, бензимидазолил, пиримидинил, тиофенил или тиенил, пиридазинил, пиразинил, хиолинил, индолил, тиазолил, нафтиридинил и т.п.

Термин "гетероарилалкил" относится к алкилу, замещенному гетероарилом.

Термин "гетероциклил" относится к неароматической 5-8-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе, содержащей 1-3 гетероатомов в случае моноциклической системы, 1-6 гетероатомов в случае бициклической системы или 1-9 гетероатомов в случае трициклической системы, причем указанные гетероатомы выбраны из О, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов из N, О или S в случае моноциклической системы, бициклической или трициклической системы, соответственно), где 0, 1, 2 или 3 атома углерода каждого кольца могут быть замещены заместителем. Гетероциклильные группы, приведенные в качестве примера, включают, но не ограничиваются ими, пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, морфолинил, тетрагидрофуранил и т.п.

Термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, содержащей один, два, три или более атомов галогена. Галогеналкильные группы, приведенные в качестве примера, включают, но не ограничиваются ими, хлорметил, бромэтил, трифторметил и т.п.

Термин "возможно замещенный" означает, что указанная группа или фрагмент, например, алкильная группа, алкенильная группа, алкинильная группа, циклильная группа, гетероциклильная группа, арильная группа, гетероарильная группа и т.п., является незамещенной или замещенной одним или более (обычно, 1-4) заместителями, независимо выбранными из группы заместителей, перечисленных ниже в определении "заместители", или других.

Термин "заместители" относится к группе, "замещающей" алкильную, алкенильную, алкинильную, циклоалкильную, арильную, гетероциклильную или гетероарильную группу путем присоединения к любому атому указанной группы. Подходящие заместители включают, без ограничения, галоген, гидроксиль, оксо, нитро, галогеналкил, алкил, алкенил, алкинил, алкарил, арил, аралкил, алкокси, арилокси, амино, ациламино, алкилкарбаноил, арилкарбаноил, аминоалкил, алкоксикарбонил, карбокси, гидроксикарбонил, алкансульфонил, аренсульфонил, аренсульфонамидо, алкансульфонамидо, аралкилсульфонамидо, алкилкарбонил, ацилокси-, циано-или уреидо. В некоторых случаях два заместителя вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать кольцо.

В большинстве случаев в процессе получения соединений согласно настоящему изобретению применяют защитные группы. Термин "защищенный" означает, что к указанному фрагменту присоединена защитная группа. В некоторых предпочтительных вариантах реализации настоящего изобретения соединения содержат одну или более защитных групп. В способах согласно настоящему изобретению может быть использован широкий спектр защитных групп. В целом защитные группы делают химические функциональные группы инертными к конкретным условиям реакции и могут быть присоединены и удалены с таких функциональных групп без существенного повреждения остальной части молекулы.

Репрезентативные защитные группы приведены в Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Syn-

thesis, Chapter 2, 2d ed., John Wiley & Sons, New York, 199. Примеры гидроксил-защитных групп включают, но не ограничиваются ими, трет-бутил, трет-бутоксиметил, метоксиметил, тетрагидропиранил, 1-этоксизтил, 1-(2-хлорэтокси)этил, 2-триметилсилилэтил, п-хлорфенил, 2,4-динитрофенил, бензил, 2,6-дихлорбензил, дифенилметил, п,п-динитробензгидрил, п-нитробензил, трифенилметил, триметилсилил, триэтилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, трифенилсилил, бензоилформат, ацетат, хлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, пивалоат, бензоат, п-фенилбензоат, 9-флуоренилметилкарбонат, мезилат и тозилат. Аmino-защитные группы, приведенные в качестве примера, включают, но не ограничиваются ими, карбамат-защитные группы, такие как 2-триметилсилилэтоксикарбонил (Теос), 1-метил-1-(4-бифенилил)этоксикарбонил (Врос), трет-бутоксикарбонил (BOC), аллилоксикарбонил (Alloc), 9-флуоренилметиловксикарбонил (фмок) и бензиловксикарбонил (Cbz); амид-защитные группы, такие как формил, ацетил, тригалогенацетил, бензоил и нитрофенилацетил; сульфонамидные-защитные группы, такие как 2-нитробензолсульфонил; и имин- и циклический имид-защитные группы, такие как фталимидо и дитиасукциноил.

Термин "изомер", используемый в настоящем документе, относится к соединениям, имеющим одинаковую молекулярную формулу, но отличающихся по структуре. Изомеры, которые отличаются только конфигурацией и/или конформацией, называют "стереоизомеры". Термин "изомер" также включает энантиомер.

Термин "энантиомер" используют для описания пары молекулярных изомеров, являющихся зеркальным отображением друг друга и не совмещаемых в пространстве. Другие термины, используемые для обозначения энантиомеров, включают "стереоизомеры" (по причине различий в расположении или стереохимии вокруг хирального центра; хотя все энантиомеры являются стереоизомерами, не все стереоизомеры являются энантиомерами) или "оптические изомеры" (по причине оптической активности чистых энантиомеров, заключающейся в способности различных чистых энантиомеров вращать плоскополяризованный свет в различных направлениях). Энантиомеры обычно имеют идентичные физические свойства, такие как температура плавления и температура кипения, а также идентичные спектроскопические свойства. Энантиомеры могут отличаться друг от друга по взаимодействию с плоскополяризованным светом и по биологической активности.

Обозначения "R" и "S" используют для обозначения абсолютной конфигурации хирального(ых) центра(ов) молекулы. Обозначения могут быть указаны в форме префикса или суффикса; они могут быть отделены или не отделены от названия изомера при помощи дефиса; они могут быть отделены или не разделены при помощи дефиса; и они могут быть заключены или не заключены в круглые скобки.

Обозначения или префиксы "(+)" и "(-)" используют для обозначения знака вращения плоскополяризованного света соединением, причем "(-)" означает, что соединение является левовращающим (вращает влево). Соединение с префиксом "(+)" является правовращающим (вращает вправо).

Термин "рацемическая смесь", "рацемическое соединение" или "рацемат" относится к смеси двух энантиомеров одного соединения. Идеальная рацемическая смесь представляет собой 50:50 смесь обоих энантиомеров соединения, в которой оптическое вращение (+)-энантиомера компенсирует оптическое вращение (-)-энантиомера.

Термин "разделяющий" или "разделение", используемый в отношении рацемической смеси, относится к разделению рацемата на две его энантиомерные формы (т.е. (+) и (-); (R) и (S) формы). Термин также может относиться к энантиоселективному превращению одного изомера рацемата в продукт.

Термин "энантиомерный избыток" или "э.и." относится к продукту реакции, в котором один энантиомер содержится в избытке по отношению к другому, и определяется для смеси (+)- и (-)-энантиомеров, причем состав выражают в мольных, массовых или объемных долях $F_{(+)}$ и $F_{(-)}$ (где сумма $F_{(+)}$ и $F_{(-)}$ = 1). Энантиомерный избыток определяют, как $*F_{(+)} - F_{(-)}$, а энантиомерный избыток, выраженный в процентах, определяют, как $100 \times *F_{(+)} - F_{(-)}$. "Чистоту" энантиомера описывают при помощи его э.и. или процентного значения э.и. (э.и. %).

Термины "очищенный энантиомер", "чистый энантиомер", "разделенный энантиомер" или "соединение в энантиомерном избытке" означают, что один энантиомер находится в избытке по сравнению с другим энантиомером. Таким образом, касательно получения энантиомера, процентное содержание основного энантиомера (например, в мольных, массовых или объемных долях) и/или энантиомерный избыток, выраженный в процентах, основного энантиомера могут быть использованы для определения, того является ли полученный препарат препаратом очищенного энантиомера.

Термин "энантиомерная чистота" или "чистота энантиомера" изомера относится к качественному и количественному измерению очищенного энантиомера; причем, обычно результат измерения выражают на основе э.и. или энантиомерного избытка.

Термины "по существу, очищенный энантиомер", "по существу, разделенный энантиомер" и "препарат, по существу, очищенного энантиомера" означают препарат (например, полученный из оптически неактивного исходного вещества, субстрата или промежуточного соединения), в котором один энантиомер содержится в избытке по сравнению со вторым энантиомером, и, в котором второй энантиомер, более предпочтительно содержится в количестве менее 20%, более предпочтительно менее 10%, более предпочтительно менее 5%, более предпочтительно менее 2% по массе энантиомера или препарата энан-

тиомера.

Термины "очищенный энантиомер", "разделенный энантиомер" и "препарат очищенного энантиомера" означают препарат (например, полученный из оптически неактивного исходного вещества, субстрата или промежуточного соединения), в котором один энантиомер (например, R-энантиомер) содержится в избытке по сравнению со вторым энантиомером, и, в котором второй энантиомер (например, S-энантиомер), содержится в количестве менее 30%, предпочтительно менее 20%, более предпочтительно менее 10% (например, в данном конкретном случае R-энантиомер, по существу, не содержит S-энантиомера), более предпочтительно менее 5%, более предпочтительно менее 2% по массе препарата. Очищенный энантиомер можно получать, по существу, не содержащим другого энантиомера, также очищенный энантиомер можно получать при помощи стереоселективного способа с последующими стадиями разделения, кроме того, очищенный энантиомер можно получать из рацемической смеси.

Термин "стереоселективность", также называемый соотношением энантиомеров, обозначенным символом "Е", относится к избирательной способности фермента производить из рацемической смеси продукт, преимущественно содержащий один энантиомер; другими словами, это мера способности фермента различать энантиомеры. Неселективная реакция характеризуется Е, равным 1, в то время как подходящим для применения для синтеза или разделения считается разделение с Е больше 20. Энантиоселективность заключается в разнице в степени конверсии между энантиомерами. Получают продукты реакции с преимущественным содержанием одного из энантиомеров; и, наоборот, остальные субстраты отличаются преимущественным содержанием другого энантиомера. Для практических целей обычно желательно получение значительного избытка одного из энантиомеров. Это достигается при помощи завершения процесса превращения при определенной степени конверсии.

Термин "фармацевтически приемлемые соли", используемый в настоящем документе, относится к традиционным нетоксичным четвертичным солям аммония, например, нетоксичных органических или неорганических кислот. Такие соли можно получать *in situ* в устройстве для введения или при получении лекарственной формы, а также путем отдельной реакции между очищенным соединением в форме его свободного основания или кислоты и подходящей органической или неорганической кислотой или основанием и выделением образующейся соли при помощи последующей очистки. Традиционные нетоксичные соли включают, соли, полученные из неорганических кислот, таких как серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, пальмитиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изотионовая и т.п. См., например, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977), содержание которого включено в настоящее изобретение во всей полноте посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации аспектов, описанных в настоящем документе, репрезентативные соли включают гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, фосфат, нитрат, ацетат, сукцинат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтиллат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат, лаурилсульфонат и т.п.

Термин "аналог", используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое получается в результате замещения, перестановки или удаления различных органических групп или атомов водорода в исходном соединении. Таким образом, некоторые монотерпеноиды можно считать аналогами монотерпенов или, в некоторых случаях, аналогами других монотерпеноидов, включая производные монотерпенов. Аналог структурно подобен исходному соединению и может отличаться даже всего лишь одним элементом той же валентности и группы периодической таблицы, что и замененный элемент.

Термин "производное", используемый в настоящем документе, относится к химическому веществу, структурно родственному другому веществу, т.е. "первоначальному" веществу, которое также называют "исходное" вещество. "Производное" можно получать из структурно родственного исходного соединения в одну или несколько стадий. Словосочетание "близкородственное производное" означает производное, молекулярная масса которого не превышает массу исходного соединения более, чем на 50%. Общие физические и химические свойства близкородственного производного также схожи со свойствами исходного соединения.

Хотя в настоящем документе приведены и детально описаны предпочтительные варианты реализации, специалистам в данной области техники понятно, что могут быть реализованы различные модификации, дополнения, изменения и т.п. без отступления от сущности настоящего изобретения, и поэтому они охватываются объемом настоящего изобретения, как определено в формуле изобретения, приведенной ниже. Кроме того, если это уже не указано, специалистам в данной области техники понятно, что различные варианты реализации, описанные и проиллюстрированные в настоящем документе, могут быть дополнительно модифицированы таким образом, чтобы включать особенности из любых других вариантов реализации, описанных в настоящем документе.

Следующие примеры иллюстрируют некоторые варианты реализации и аспекты настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники понятно, что различные модификации, дополнения, изменения и т.п. могут быть реализованы без изменения сущности настоящего изобретения, и такие мо-

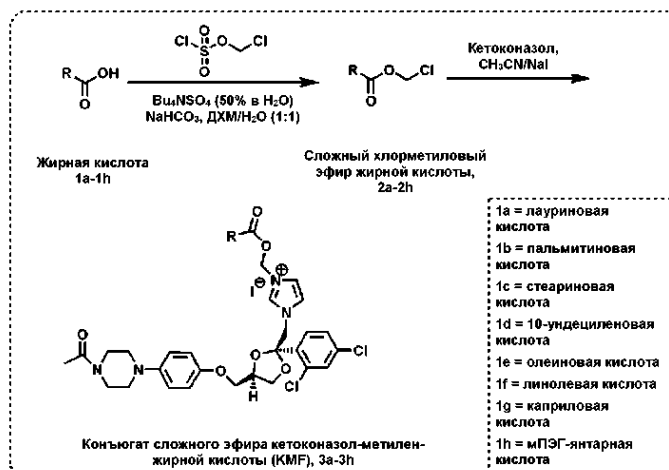
дификации и варианты реализации охватываются объемом настоящего изобретения, как определено в формуле изобретения, приведенной ниже. Следующие примеры не ограничивают настоящее изобретение каким-либо образом.

Примеры

Пример 1. Синтез конъюгатов сложных эфиров кетоконазол-метилден-жирных кислот.

Конъюгаты сложных эфиров кетоконазол-метилден-жирных кислот (3a-3h) получали, как показано на схеме 1.

Схема 1



Конъюгат кетоконазол-метшен-пальмитат (3b).

Стадия 1. Синтез хлорметилпальмитата (2b).

Пальмитиновую кислоту (0,3 г, 1,17 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана (ДХМ), а затем добавляли бикарбонат натрия (0,4 г, 4,68 ммоль), 5 мл воды и сульфат тетрабутиламмония (0,135 мл, 0,117 ммоль). Полученный раствор интенсивно перемешивали при 0°C. Через 10 мин в реакционную смесь добавляли хлорметилхлорсульфат (0,14 мл, 1,4 ммоль) в ДХМ и полученный раствор интенсивно перемешивали до достижения комнатной температуры. Органический слой экстрагировали ДХМ, промывали соевым раствором и сушили над сульфатом натрия с получением чистого хлорметилпальмитата (0,3 г, 85% выход).

Стадия 2. Синтез конъюгата кетоконазол-метилден-пальмитат (3b).

Кетоконазол (0,26 г, 0,49 ммоль), хлорметилпальмитат (0,3 г, 0,98 ммоль) и иодид натрия (0,147 г, 0,98 ммоль) суспендировали в ацетонитриле и полученный раствор грели при температуре обратной конденсации в течение 4 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (60-120 меш), элюируя 4-5% смесью MeOH/ДХМ, с получением желтого твердого вещества (0,3 г, 65% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ_H 0,885 (t, 3H), 1,24-1,25 (bs, 24H), 1,668-1,73 (m, 2H), 2,157 (s, 3H), 2,28-2,31 (t, 2H), 3,07-3,14 (dd, 4H), 3,667-3,71 (d, 3H), 3,74-3,75 (d, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,81-4,11 (m, 2H), 4,12-4,413 (m, 1H), 4,856 (s, 2H), 6,0-6,117 (dd, 2H), 6,84 (d, J = 9 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 9 Гц, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,7-7,72 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 9,9 (s, 1H).

ЭСИ-МС (масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением), m/z наблюдали 799,5 (M), вычислено 799,4 (M).

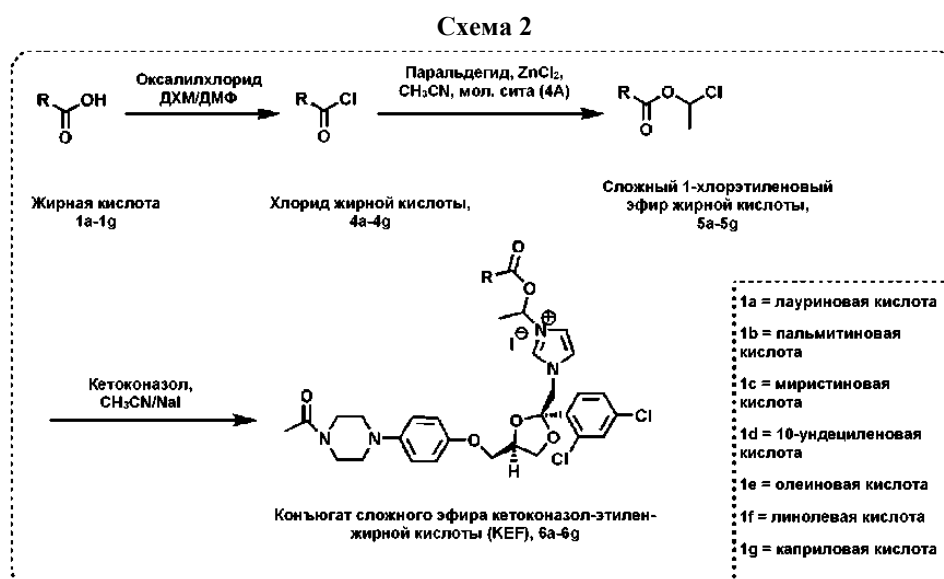
Кроме того, другие конъюгаты сложных эфиров метилден-жирных кислот также получали из кетоконазола при помощи способа, как описано выше для 3b. Данные масс-спектрометрии для некоторых из полученных конъюгатов сложных эфиров кетоконазол-метилден-жирных кислот приведены в табл. 1.

Таблица 1

Название соединения	МС Вычислено	МС Наблюдали
Кетоконазол-метилен-лаурат, 3a	743,33	743,58 (M)
Кетоконазол-метилен-10-ундециленат, 3d	727,3	727,4 (M), 462,2 (M/2)
Кетоконазол-метилен-олеат, 3e	825,41	825,7 (M), 412,2 (M/2)
Кетоконазол-метилен-линолеат, 3f	823,39	823,71 (M)
Кетоконазол-метилен-каприлат, 3g	687,27	687,2, 343,83 (M/2), 366,29 (M/2 + 23)

Пример 2. Синтез конъюгатов сложных эфиров кетоконазол-1-этилен-жирных кислот.

Конъюгаты сложных эфиров кетоконазол-1-этилен-жирных кислот (6a-6g) получали, как описано в схеме 2.



Конъюгат кетоконазол-1-этшенпальмитат (6b).

Стадия 1. Синтез пальмитоилхлорида (4b).

К раствору пальмитиновой кислоты (0,2 г, 0,78 ммоль) в 6-7 мл ДХМ при перемешивании добавляли одну каплю диметилформамида (ДМФ), а затем оксалилхлорид (0,087 мл, 1,014 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и полученный продукт (85-90% фактический выход) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Синтез 1-хлорэтил-пальмитата (5b).

Пальмитоилхлорид (2,0 мл, 6,6 ммоль) растворяли в минимальном количестве ацетонитрила и к полученной реакционной смеси добавляли паральдегид (0,3 мл, 2,2 ммоль), хлорид цинка (безв.) (0,027 г, 0,199 ммоль) в комплексе с 4Å молекулярными ситами. Реакционную смесь грели при 60-65°C в течение 2 ч и реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (60-120 меш). Целевой белый полутвердый продукт (0,84 г, 40% выход) получали при элюировании 1-2 % смесью EtOAc/гексан.

Стадия 3. Синтез конъюгата кетоконазол-1-этилен-пальмитат (6b).

Кетоконазол (0,1 г, 0,19 ммоль), 1-хлорэтилпальмитат (0,121 г, 0,38 ммоль) и иодид натрия (NaI, 0,057 г, 0,38 ммоль) суспендировали в 10 мл ацетонитрила и полученный раствор грели при температуре обратной конденсации в течение 4 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток растирали с диэтиловым эфиром и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с силикагелем (60-120 меш), элюируя 4-6% смесью MeOH/ДХМ, с получением желтого твердого вещества (0,1 г, 60% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ_H 0,894 (t, 3H), 1,24-1,3 (bs, 24H), 1,67 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,27-2,31 (m, 2H), 3,03-3,1 (dd, 4H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,77-3,808 (m, 4H), 3,81-3,942 (m, 2H), 4,3-4,45

(m, 1H), 4,94-5,07 (m, 2H), 6,84 (d, J= 9 Гц, 2H), 6,93 (d, J= 9 Гц, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,7-7,72 (d, J= 8,5 Гц, 1H), 9,9 (s, 1H).

ЭСИ-МС, m/z наблюдали 813,73 (M), 407,3 (M/2), 428,18 (M/2 + 23), вычислено 813,41 (M).

Кроме того, другие конъюгаты сложных эфиров этилен-жирных кислот также получали из кетоконазола при помощи способа, как описано выше для 6b. Данные масс-спектрометрии для некоторых из полученных конъюгатов кетоконазол-этилен-жирная кислота приведены в табл. 2.

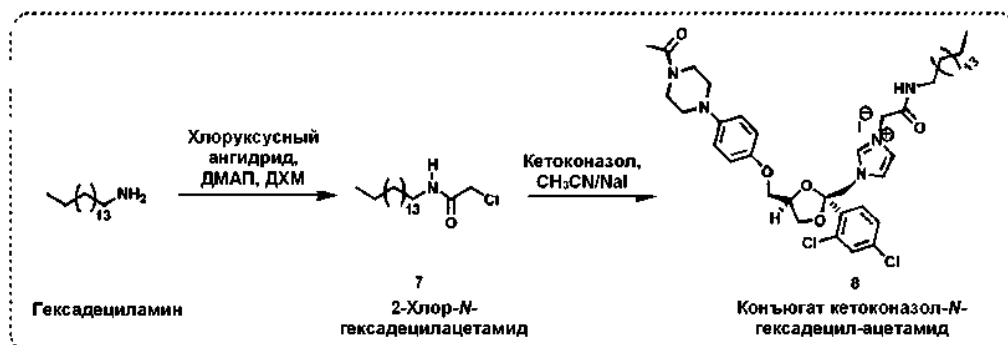
Таблица 2

Название соединения	МС Наблюдали	МС Вычислено
Кетоконазол-1-этилен-лаурат, 6a	757,35	757,58
Кетоконазол-1-этилен-мирилат, 6c	785,38	785,35
Кетоконазол-1-этилен-10-ундециленат, 6d	741,32	741,45, 371,55 (M/2), 391,69 (M/2 + 23)
Кетоконазол-1-этилен-олеат, 6e	839,43	839,7, 419,31 (M/2), 440,59 (M/2 + 23)
Кетоконазол-1-этилен-линолеат, 6f	837,41	837,24
Кетоконазол-1-этилен-каприлат, 6g	701,3	701,26

Пример 3. Синтез конъюгата кетоконазол-N-гексадецил-ацетамид (8).

Конъюгат кетоконазол-N-гексадецил-ацетамид (8) получали, как показано на схеме 3. Данное соединение рассматривали в качестве отрицательного контроля в отношении пролекарственных конъюгатов сложных метиленовых и этиленовых эфиров жирных кислот. Биологическую активность данного соединения 8 сравнивали с другими пролекарственных конъюгатов сложных эфиров и карбонатов.

Схема 3



Стадия 1. Синтез 2-хлор-N-гексадецилацетамид (7).

К раствору гексадециламина (0,4 г, 1,65 ммоль) в 10 мл ДХМ при перемешивании добавляли 4-диметиламинопиридин (ДМАП, 0,243 г, 1,98 ммоль). Раствор охлаждали при -15°C и в реакционную смесь по каплям добавляли раствор хлоруксусного ангидрида (0,24 г, 1,98 ммоль) в ДХМ, поддерживая температуру на уровне -15°C. Полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры после перемешивания в течение 5-6 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, 1н. раствором HCl и соевым раствором. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного коричневого твердого вещества. Полученное твердое вещество являлось почти чистым и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Синтез конъюгата кетоконазол-N-гексадецил-ацетамид (8).

Кетоконазол (0,15 г, 0,28 ммоль), 2-хлор-N-гексадецилацетамид (0,3 г, 0,946 ммоль) и иодид натрия (0,142 г, 0,946 ммоль) суспендировали в 10 мл ацетонитрила и полученный раствор грели при температуре обратной конденсации в течение 4 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем, элюируя 4-6 % смесью MeOH/ДХМ, с получением желтого твердого вещества (0,17 г, 65% выход).

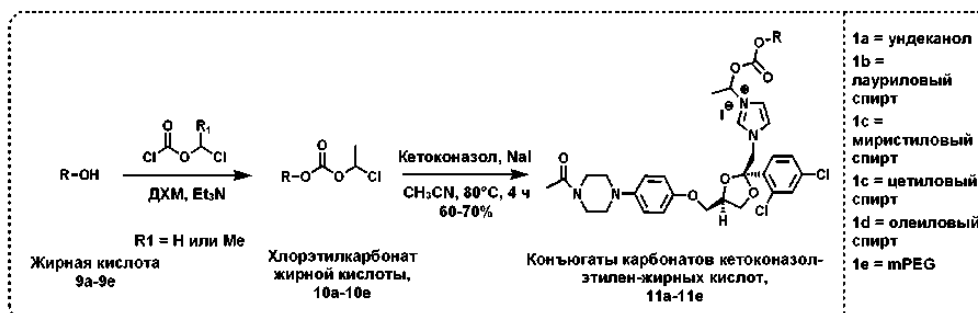
¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ_H 0,87 (t, 3H), 1,23-1,25 (bs, 26H), 1,44-1,46 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,08 (q, 2H), 3,21-3,36 (m, 4H), 3,67-4,07 (m, 8H), 4,39-4,43 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,84 (d, J= 9 Гц, 2H), 6,93 (d, J= 9 Гц, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,7-7,72 (d, J= 8,5 Гц, 1H), 9,9 (s, 1H).

ЭСИ-МС, m/z наблюдали 812,54 (M), 406,84 (M/2), 427,17 (M/2 + 23), вычислено 812,43 (M).

Пример 4. Синтез конъюгатов карбонатов кетоконазол-1-этилен-жирных кислот.

Конъюгаты карбонатов кетоконазол-1-этилен-жирных кислот (11a-e) получали, как показано на схеме 4.

Схема 4



Синтез конъюгата карбоната кетоконазол-1-этилен-жирной кислоты (11b).

Стадия 1. Синтез 1-хлорэтиллаурилкарбоната (10b).

Лауриловый спирт (1 г, 5,36 ммоль) растворяли в 6 мл ДХМ и добавляли триэтиламин (1,2 мл, 8,58 ммоль). Полученный раствор охлаждали при -15°C и в реакционную смесь медленно добавляли хлорэтилхлорформиат (0,75 мл, 6,97 ммоль) в ДХМ. Полученный раствор перемешивали до достижения комнатной температуры. Через 8 ч реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали водой и соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Неочищенную жидкость использовали непосредственно на следующей стадии кватернизации с кетоконазолом.

Стадия 2. Синтез кетоконазол-1-этиллаурилкарбоната (11b).

Кетоконазол (0,7 г, 1,32 ммоль), 1-хлорэтиллаурилкарбонат (1,1 г, 3,95 ммоль) и иодид натрия (0,6 г, 3,95 ммоль) суспендировали в 15 мл ацетонитрила и полученный раствор грели при температуре обратной конденсации в течение 4 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (60-120 меш), элюируя 4-5% смесью MeOH/ДХМ, с получением желтого твердого вещества (0,72 г, 60% выход).

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ_{H} 0,9 (t, 3H), 1,27 (bs, 16H), 1,61-1,63 (m, 2H), 1,92-1,96 (dd, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,17-3,23 (m, 4H), 3,82-4,20 (m, 11H), 4,4-4,43 (m, 1H), 4,89-5,06 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 9$ Гц, 2H), 6,93 (d, $J = 9$ Гц, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,7-7,72 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 9,9 (s, 1H).

ЭСИ-МС, m/z наблюдали 787,58 (M), вычислено 787,36 (M).

Кроме того, другие конъюгаты карбонатов жирных кислот также получали из кетоконазола при помощи способа, как описано выше для 11b. Данные масс-спектрометрии для некоторых из полученных конъюгатов карбонатов кетоконазол-жирных кислот приведены в табл. 3.

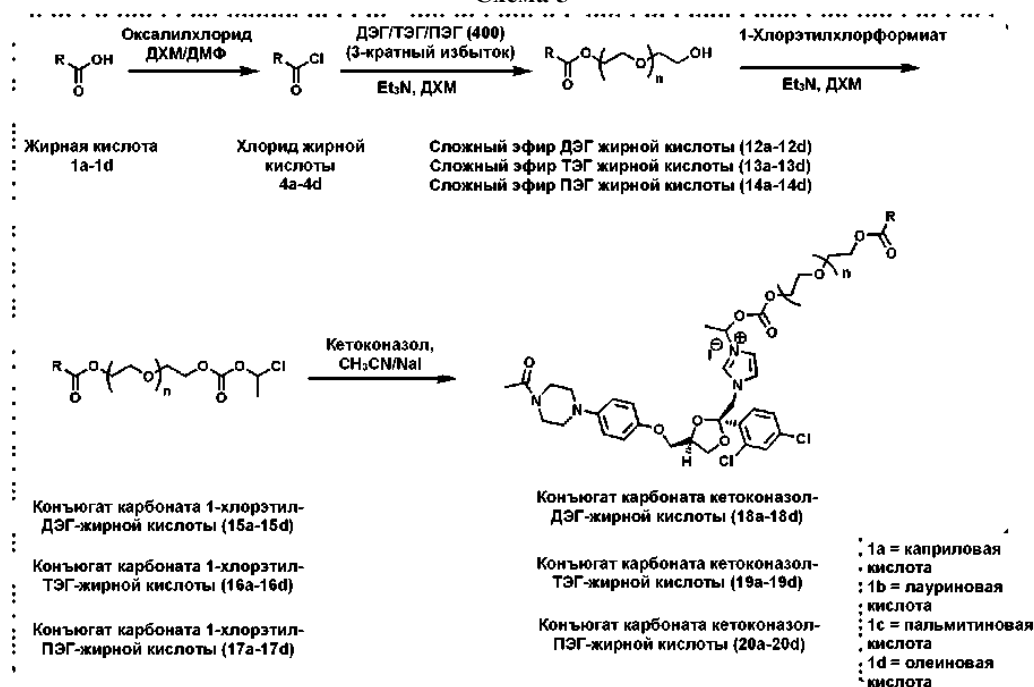
Таблица 3

Название соединения	МС Наблюд али	МС Вычислено
Конъюгат кетоконазол-1-этилен-гексадецилкарбоната, 11c	843,42	843,73 (M), 674,22 (фрагментир)
Конъюгат кетоконазол-1-этилен-олеилкарбоната, 11d	869,44	869,5 (M), 434,8 (M/2)

Пример 5. Синтез конъюгатов карбонатов кетоконазол-1-этилен-ДЭГ/ТЭГ/ПЭГ-жирных кислот 18a-d, 19a-d и 20a-d.

Конъюгаты карбонатов кетоконазол-1-этилен-ДЭГ/ТЭГ/ПЭГ-жирных кислот 18a-d, 19a-d и 20a-d получали, как показано на схеме 5.

Схема 5



Синтез конъюгата кетоконазол-лаурилтриэтиленглицерилкарбоната (19b).

Стадия 1. Синтез лаурилхлорида (4b).

К раствору лауриновой кислоты (1 г, 5,0 ммоль) в 10 мл дихлорметана при перемешивании добавляли одну каплю диметилформамида, а затем добавляли оксалилхлорид (0,556 мл, 6,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и полученный продукт, 0,98 г (85-90% выход), использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Синтез триэтиленглицериллаурата (13b):

триэтиленгликоль (ТЭГ, 1,65 мл, 12,36 ммоль) растворяли в 10 мл ДХМ и добавляли триэтиламин (0,7 мл, 4,94 ммоль). Хлорангидрид лауриновой кислоты (0,9 г, 4,12 ммоль) растворяли в минимальном количестве ДХМ и медленно добавляли к реакционной смеси. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере аргона. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали избытком воды (2×10 мл) и 0,5н. раствором HCl (10 мл×2) и сушили над сульфатом натрия с получением неочищенного конечного твердого продукта (0,9 г, 70% выход), который использовали непосредственно в реакции хлорэтирования.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ_H 0,874 (t, 3H), 1,25 (bs, 16H), 1,59-1,64 (m, 2H), 2,31-2,35 (m, 2H), 2,96-2,98 (m, 1H), 3,62-3,77 (m, 10H), 4,23 и 4,31-4,32 (bs, 2H).

ЭСИ-МС, m/z наблюдали 332,5 (M), вычислено 332,2 (M).

Стадия 3. Синтез 1-хлорэтиллаурилтриэтиленглицерилкарбоната (16b).

К раствору 1-хлорэтилдихлорформиата (0,2 мл, 1,95 ммоль) в 6 мл ДХМ при перемешивании по каплям добавляли смесь триэтиленглицериллаурата (0,5 г, 1,5 ммоль) и триэтиламина (0,3 мл, 2,1 ммоль) в 10 мл ДХМ, поддерживая температуру на уровне -15°C. Реакционную смесь перемешивали до достижения комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали избытком воды, 0,5н. раствором HCl и соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Неочищенный маслянистый продукт (0,46 г, 70%) использовали непосредственно на следующей стадии для кватернизации с кетоконазолом.

Стадия 4. Синтез конъюгата кетоконазол-лаурилтриэтиленглицерилкарбоната (19b).

Кетоконазол (0,454 г, 0,85 ммоль), 1-хлорэтиллаурилтриэтиленглицерилкарбонат (1,12 г, 2,55 ммоль) и иодид натрия (0,39 г, 2,6 ммоль) суспендировали в 15 мл ацетонитрила и полученный раствор грели при температуре обратной конденсации в течение 3-4 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем, элюируя 4-5% смесью MeOH/ДХМ, с получением чистого желтого твердого вещества (0,5 г, 55% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ_H 0,875 (t, 3H), 1,25 (bs, 16H), 1,57-1,61 (m, 2H), 1,92-1,96 (dd, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,3 (t, 2H), 3,07-3,13 (m, 4H), 3,63-4,04 (m, 12H), 4,14-4,45 (m, 12H), 4,89-5,06 (m, 2H), 6,84 (d, J=9 Гц, 2H), 6,93 (d, J=9 Гц, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,7-7,72 (d, J=8,5 Гц, 1H), 9,9 (s, 1H).

ЭСИ-МС, m/z наблюдали 933,8 (M), вычислено 933,42 (M).

Пример 6. Синтез конъюгатов ди(кетоконазол-1-этилен)]-ДЭГ/ТЭГ/ПЭГ-дикарбонат 23a-с.

Конъюгаты ди(кетоконазол-1-этилен)]-ДЭГ/ТЭГ/ПЭГ-дикарбонат (23a-с) получали, как показано на

схеме 6.

Схема 6

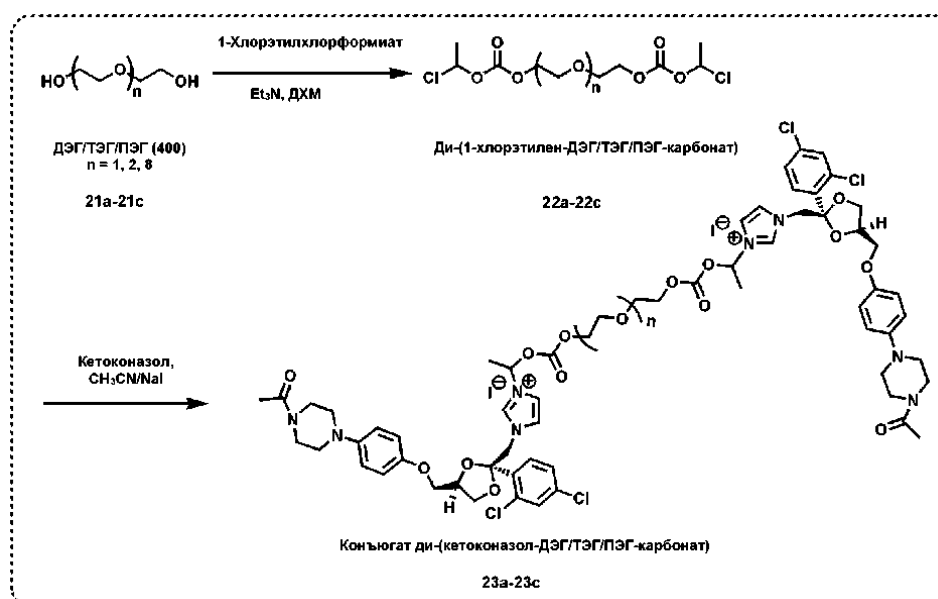
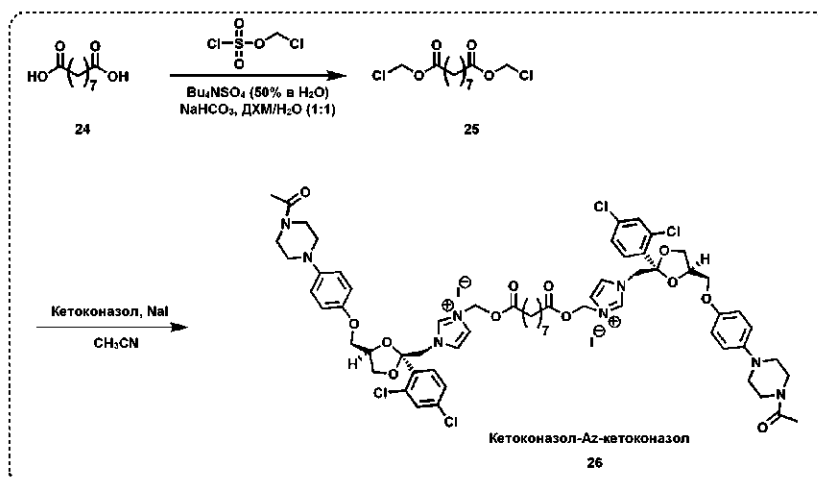


Схема 7



Стадия 1. Синтез сложного (ди-1-хлорметил)нонан-диэфира (25).

Азелаиновую кислоту (3,0 г, 15,94 ммоль) растворяли в 50 мл ДХМ, а затем добавляли бикарбонат натрия (10,71 г, 127,52 ммоль), 50 мл воды и сульфат тетрабутиламмония (3,7 мл, 3,19 ммоль). Полученный раствор интенсивно перемешивали при 0°C. Через 10 мин в реакционную смесь добавляли хлорметилхлорсульфат (3,9 мл, 38,25 ммоль) в ДХМ и полученный раствор интенсивно перемешивали до достижения комнатной температуры. Органический слой экстрагировали ДХМ, промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия с получением чистого сложного ди(1-хлорметил)нонан-диэфира (3,8 г, 85% выход).

Синтез-2. Синтез конъюгата сложного [ди(кетокконазол-метилден)]нонан-диэфира(26).

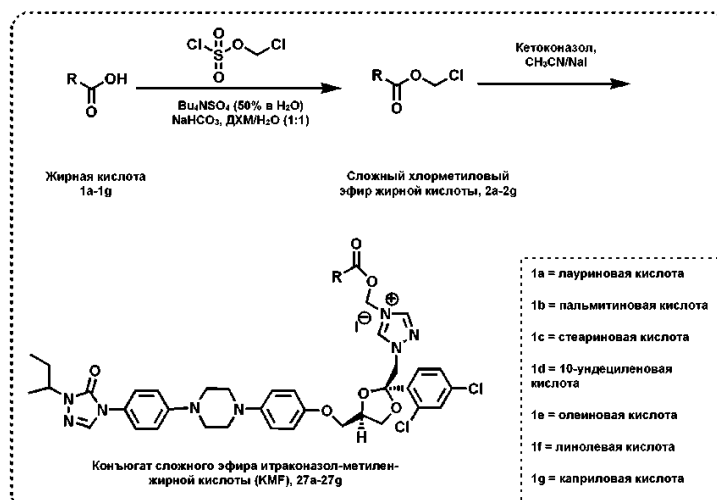
Кетокконазол (7,48 г, 14,08 ммоль), сложный (ди-1-хлорметил)нонан-диэфир (2,0 г, 7,04 ммоль) и иодид натрия (2,1 г, 14,08 ммоль) суспендировали в ацетонитриле и полученный раствор грели при температуре обратной конденсации в течение 4 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (60-120 меш), элюируя 4-5% смесью MeOH/ДХМ, с получением желтого твердого вещества (5 г, 50% выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ_H 1,23-1,26 (m, 3H), 1,52-1,61 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,29 (q, 2H), 3,07-3,14 (dd, 4H), 3,667-3,71 (d, 3H), 3,74-3,75 (d, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,81-4,11 (m, 2H), 4,12-4,413 (m, 1H), 4,856 (s, 2H), 6,0-6,117 (dd, 2H), 6,84 (d, J = 9 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 9 Гц, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,7-7,72 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 9,9 (s, 1H).

Пример 8. Синтез конъюгатов сложных эфиров итраконазол-метилден-жирных кислот.

Конъюгаты сложных эфиров итраконазол-метилден-жирных кислот (27a-g) получали, как показано на схеме 8.

Схема 8



Синтез конъюгатов итраконазол-метилден-каприлат (27g).

Стадия 1. Синтез хлорметилкаприлата (2g).

Каприловую кислоту (5,0 г, 34,7 ммоль) растворяли в 40 мл ДХМ, а затем добавляли бикарбонат натрия (11,66 г, 138,8 ммоль), 40 мл воды и сульфат тетрабутиламмония (3,7 мл, 3,47 ммоль). Полученный раствор интенсивно перемешивали при 0°C. Через 10 мин в реакционную смесь добавляли хлорметил-

хлорсульфат (4,2 мл, 41,6 ммоль) в ДХМ и полученный раствор интенсивно перемешивали до достижения комнатной температуры. Органический слой экстрагировали ДХМ, промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия с получением чистого хлорметилкаприлата (5,3 г, 80% выход).

Стадия 2. Синтез конъюгата итраконазол-метилена-каприлат (27g).

Итраконазол (3,67 г, 5,2 ммоль), хлорметилкаприлат (2,0 г, 10,41 ммоль) и иодид натрия (1,56 г, 10,41 ммоль) суспендировали в ацетонитриле и полученный раствор грели при температуре обратной конденсации в течение 4 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем (60-120 меш), элюируя 4-5% смесью MeOH/ДХМ, с получением желтого твердого вещества (2,7 г, 60% выход).

ЭСИ-МС, m/z наблюдали 861,7 (М), вычислено 861,36 (М).

Пример 9. Получение пролекарственных конъюгатов на основе кетоконазола в форме наночастиц.

Процесс получения некоторых конъюгатов кетоконазол-жирных кислот в форме наночастиц исследовали при помощи двух различных способов: наноосаждения и получения наноэмульсии.

Наноосаждение. В данном способе сначала пролекарственный конъюгат и различные внешние амфипатические носители, такие как липиды или полимеры, растворяли в растворе смеси тетрагидрофурана и ацетона (1:3), а затем при интенсивном перемешивании по каплям добавляли к воде, содержащей поверхностно-активное вещество (0,1-0,25%). Затем конечный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18-20 ч для выпаривания органического растворителя. Затем полученный раствор разбавляли, центрифугировали и исследовали при помощи анализатора размера частиц с получением значений размера частиц и однородности раствора. В табл. 4 приведены композиции, размеры и полидисперсность (PDI) некоторых наночастиц, полученных из конъюгата кетоконазол-метилена-каприлата (КМС).

Таблица 4

Пролекарственный конъюгат	Внешний носитель	Поверхностно-активное вещество в H ₂ O	Z _{ср} нм (PDI)
КМС (15 мг)	15 мг стеариновая кислота-ПЭГ-стеариновая кислота (СК-ПЭГ-СК)	0,25% полуксамер	256,3-268,2 (0,142)
	15 мг СК-ПЭГ-СК	0,5% ПВС	252,3-277,6 (0,15-0,227)
	30 мг СМГК		213,3-230,2 (0,03-0,07)
	0,1% Tween 80	0,25% полуксамер	185,5-210,4 (0,15-0,2)
	30 мг лецитина (яичного)	0,25% полуксамер	178,2-190,8 (0,17-0,2)

Получение наноэмульсии. В данном способе пролекарство растворяли в лауриловом спирте или смеси этанола и сартех 355 (ди/триглицерид каприловой кислоты). Такой раствор на основе липида добавляли в раствор, содержащий конкретное количество поверхностно-активного вещества, например, ПЭГ-35 гидрогенизированное касторовое масло (Stemphor EL). Затем смесь липида и поверхностно-активного вещества титровали водой до образования мутных жидкостей, предположительно состоящих из грубой эмульсии. Полученный раствор исследовали при помощи анализатора размера частиц с получением значений размера частиц и однородности раствора. В табл. 5 приведены композиции и размеры частиц некоторых наноэмульсий, полученных из конъюгата кетоконазол-метилена-каприлата (КМС).

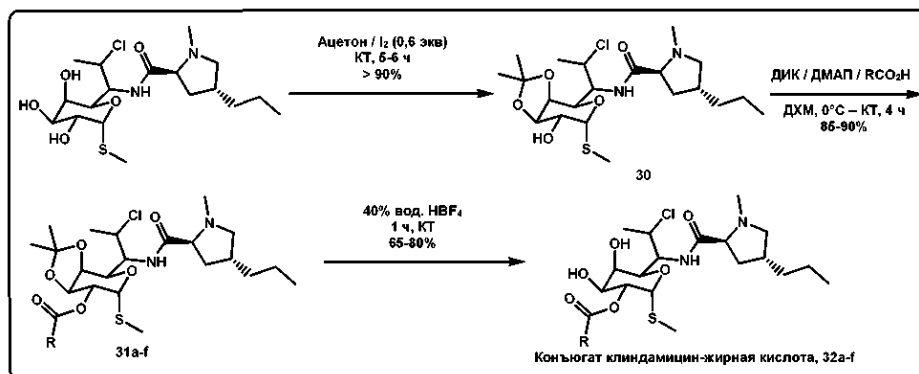
Таблица 5

Масляная фаза	Поверхностно-активное вещество	Масло:поверхностно-активное вещество	Вода %	Размер капли (нм)
Лауриловый спирт	ПЭГ-35 гидрогенизированное касторовое масло	1:2	70	341
			80	273
			90	107
Лауриловый спирт: captex 355 (1:1)	ПЭГ-35 гидрогенизированное касторовое масло	1:2	70	1016
			80	274
			90	124
Captex 355:этанол (2:1)	ПЭГ-35 гидрогенизированное касторовое масло	1:2	70	140
			80	40
			90	33

Пример 10. Синтез антибактериальных конъюгатов клиндамицина.

Конъюгаты клиндамицин-жирных кислот, 32a-f, получали, как показано на схеме 9.

Схема 9



Синтез ундецената клиндамицина (32a).

Стадия 1. Синтез ацетонида клиндамицина (30).

К суспензии гидрохлорида клиндамицина (1 г, 2,167 ммоль) в ацетоне (20 мл) добавляли гранулы йода (0,220 г, 0,866 ммоль) в атмосфере аргона при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5-6 ч. Затем реакцию с йодом гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и избыток ацетона выпаривали при помощи роторного испарителя. Оставшуюся водную фазу экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток пропускали через колонку с силикагелем (элюент - MeOH:ДХМ; 0,2:9,8) с получением ацетонида клиндамицина в форме рассыпчатого белого порошка. R_f 0,6 (MeOH:ДХМ; 1:9).

Стадия 2. Синтез ацетонидундецената клиндамицина (31a).

К раствору ундециленовой кислоты (0,238 г, 1,292 ммоль) в сухом ДХМ при перемешивании по каплям добавляли ДИК (1,3-диизопропилкарбодиимид) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Затем по каплям добавляли раствор ацетонида клиндамицина (0,5 г, 1,077 ммоль) и ДМАП (0,039 г, 0,323 ммоль) в ДХМ при 0°C и продолжали перемешивание в течение дополнительных 4 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и 1н. раствором HCl. Объединенный органический слой сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток пропускали через колонку с силикагелем (элюент -

MeOH:ДХМ; 0,1:9,9) с получением ацетонидундецилената клиндамицина в форме липкого желтого вещества. R_f 0,9 (MeOH:ДХМ; 1:9).

Стадия 3. Синтез ундецилената клиндамицина (32a).

К раствору ацетонидундецилената клиндамицина (0,713 г, 1,1308 ммоль) в MeOH при перемешивании по каплям при 0°C добавляли водный раствор HBF_4 (1,34 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Метанол выпаривали; к остатку добавляли водную суспензию NaHCO_3 , а затем экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенный органический слой сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток пропускали через колонку с силикагелем (элюент - MeOH:ДХМ; 0,125:9,875) с получением ундецилената клиндамицина в форме тягучего светло-желтого вещества. R_f 0,7 (MeOH:ДХМ; 1:9).

δ_H (500 МГц, CDCl_3) 0,93 (3H, t, J 6,5), 1,25-1,45 (16H, m), 1,54 (3H, d, J 6,5), 1,66 (1H, m), 2,05 (2H, m), 2,11 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,41 (2H, t, J 7,5), 2,45 (3H, s), 2,75 (1H, d, J 10,5), 3,09 (1H, dd, 77,0 и 3,0), 3,25 (1H, br s), 3,67-3,69 (2H, m), 3,87 (1H, dd, 79,5 и 10,0), 4,10 (1H, d, 79,5), 4,20 (1H, dd, 79,5 и 10,0), 4,72 (1H, q, 77,0), 4,94 (1H, d, 710,5), 5,00 (1H, d, 717,0), 5,13 (1H, br s), 5,16 (1H, dd, J 5,5 и 10,0), 5,56 (1H, d, J 5,5), 5,79-5,87 (1H, m), 8,13 (1H, d, J 9,0).

МСВР (масс-спектрометрия высокого разрешения), m/z наблюдали 591,2728, $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ вычислено 591,3229.

Синтез пальмитата клиндамицина (32b).

Пальмитат клиндамицина получали из клиндамицина способом, аналогичным описанному для ундецилената клиндамицина.

δ_H (500 МГц, CDCl_3) 0,92 (6H, m, 76,5), 1,25-1,52 (24H, m), 1,53 (3H, 76,5), 1,67 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,11 (2H, t), 2,12 (3H, s), 2,38 (2H, t, J 7,5), 2,42 (3H, s), 2,73 (1H, d, J 10,5), 3,08 (1H, dd, J 10,5 и 3,5), 3,23 (1H, br s), 3,67 (1H, br s), 3,85 (1H, dd, J 10,5 и 10,0), 4,08 (1H, d, J 10), 4,19 (1H, dd, J 8,5 и 10,0), 4,72 (1H, q, 76,5), 5,10 (1H, br s), 5,16 (1H, dd, 75,5 and 10,0), 5,55 (1H, d, 75,5), 8,115 (1H, d, J 9,5);

МСВР, m/z наблюдали 663,6183, $\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ вычислено 663,4168.

Кроме того, другие конъюгаты жирных кислот также получали из клиндамицина при помощи способа, описанного выше для 32b. Данные масс-спектрометрии для некоторых полученных конъюгатов клиндамицин-жирная кислота приведены в табл. 6.

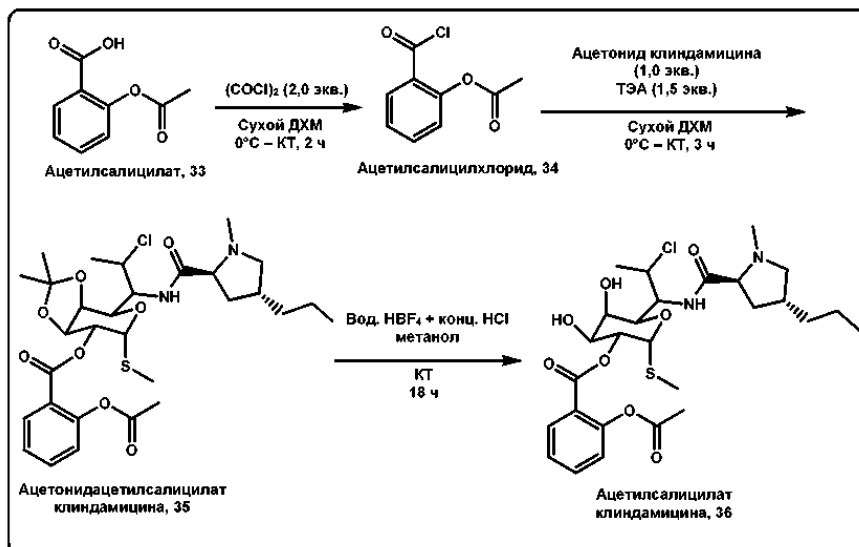
Таблица 6

Название соединения	Молекулярная формула	МС Наблюдали	МС Вычислено
Лаурат клиндамицина (32c)	$\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}^+$ [M+1] ⁺	607,2750	607,3542
Стеарат клиндамицина (32d)	$\text{C}_{36}\text{H}_{68}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}^+$ [M+1] ⁺	691,4557	691,4481
Олеат клиндамицина (32e)	$\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}^+$ [M+1] ⁺	689,4393	689,4325
Линолеат клиндамицина (32f)	$\text{C}_{36}\text{H}_{64}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}^+$ [M+1] ⁺	687,4228	687,4168

Пример 11. Синтез конъюгатов клиндамицин-салициловая кислота.

Конъюгаты клиндамицин-салициловая кислота получали, как показано на схеме 10.

Схема 10



Стадия 1. Синтез ацетонида клиндамицина (30).

К суспензии гидрохлорида клиндомицина (1 г, 2,167 ммоль) в ацетоне (20 мл) в атмосфере аргона при КТ добавляли гранулы йода (0,220 г, 0,866 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5-6 ч. Затем реакцию с йодом гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и избыток ацетона выпаривали при помощи роторного испарителя. Оставшуюся водную фазу экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток пропускали через колонку с силикагелем (элюент - $\text{MeOH}:\text{ДХМ}$; 0,2:9,8) с получением ацетонида клиндомицина в форме рассыпчатого белого порошка. R_f 0,6 ($\text{MeOH}:\text{ДХМ}$; 1:9).

Стадия 2. Синтез ацетонидацетилсалицилата клиндамицина (35).

К реакционной смеси, содержащей оксалилхлорид (0,21 г, 1,666 ммоль) в ДХМ, при перемешивании по каплям добавляли ДМФ (0,5 мл) при 0°C. После прекращения барботирования данную смесь при перемешивании добавляли к реакционной смеси, содержащей ацетилсалицилат (аспирин) (0,15 г, 0,833 ммоль) в ДХМ, и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь при 0°C по каплям добавляли к реакционной смеси, содержащей ацетонид клиндамицина (0,351 г, 0,7575 ммоль) и ТЭА (0,114 г, 1,1363 ммоль) в сухом ДХМ, и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь промывали 1н. раствором HCl и экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением желтоватого порошка. R_f 0,4 ($\text{EtOAc}:\text{Hex}$; 1:1).

Стадия 3. Синтез ацетилсалицилата клиндамицина (36).

К реакционной смеси, содержащей ацетонидацетилсалицилат клиндамицина (0,5 г, 0,7972 ммоль) в MeOH , при перемешивании по каплям при 0°C добавляли водный раствор HBF_4 (1,5 мл) и перемешивали в течение 5 ч. Добавляли несколько капель конц. HCl и перемешивали в течение 72 ч. Метанол выпаривали, добавляли водную суспензию NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенный органический слой сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток пропускали через колонку с силикагелем (элюент - $\text{MeOH}:\text{ДХМ}$; 0,15:9,85) с получением желтоватого порошка. R_f 0,2 ($\text{MeOH}:\text{ДХМ}$; 0,2:9,8).

δ_H (500 МГц, CDCl_3) 0,93 (6H, m), 1,250-1,411 (7H, m), 1,537 (3H, s), 2,005 (3H, s), 2,353-2,459 (1H, m), 2,485 (3H, br s), 3,014-3,038 (1H, m), 3,117 (1H, s), 3,298 (1H, m), 4,064-4,078 (1H, d, J 7), 4,437 (1H, m), 4,477 (1H, m), 4,553 (1H, m), 4,668 (1H, m), 4,668 (1H, m), 5,400-5,612 (2H, m), 6,886-6,917 (1H, m), 6,961-6,977 (1H, m), 7,14-7,19 (1H, m), 7,448-7,464 (1H, m), 7,859 (1H, br s).

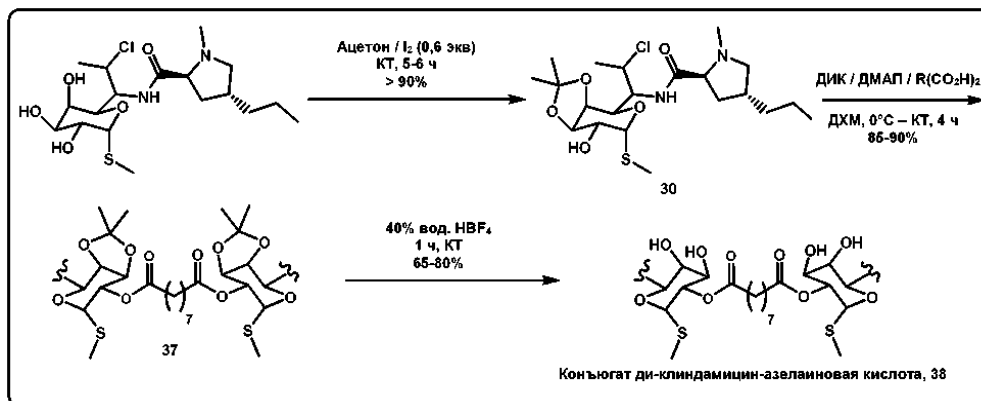
МСВР, m/z наблюдали 545,2108, $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S}^+$ ($\text{M}-\text{Ac}+\text{H}$)⁺ вычислено 545,2083.

Аналогично, другие конъюгаты сложных эфиров метилен-жирных кислот также получали из кетоконазола при помощи способа, описанного выше для ацетилсалицилата клиндамицина 36.

Пример 12. Синтез димера клиндамицин-азелаиновой кислоты.

Димер клиндамицин-азелаиновой кислоты (38) получали, как показано на схеме 11.

Схема 11



Стадия 1. Синтез ацетонида клиндамицина (30).

К суспензии гидрохлорида клиндамицина (1 г, 2,167 ммоль) в ацетоне (20 мл) добавляли гранулы йода (0,220 г, 0,866 ммоль) в атмосфере аргона при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5-6 ч. Затем реакцию с йодом гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и избыток ацетона выпаривали при помощи роторного испарителя. Оставшуюся водную фазу экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток пропускали через колонку с силикагелем (элюент - MeOH:ДХМ; 0,2:9,8) с получением ацетонида клиндамицина в виде рассыпчатого белого порошка. R_f 0,6 (MeOH:ДХМ; 1:9).

Стадия 2. Синтез димера ацетонида клиндамицина-азелаиновой кислоты (37).

К раствору азелаиновой кислоты (0,202 г, 1,077 ммоль) в сухом ДХМ при перемешивании по каплям добавляли ДИК (0,380 г, 3,015 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Затем при 0°C по каплям добавляли раствор ацетонида клиндамицина (1,0 г, 2,154 ммоль) и ДМАП (0,078 г, 0,646 ммоль) в ДХМ и перемешивание продолжали в течение 4 ч. Затем реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и 1н. раствором HCl и экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток пропускали через колонку с силикагелем (элюент - MeOH:ДХМ; 0,1:9,9) с получением целевого производного клиндамицина в виде бесцветного твердого вещества. R_f 0,8 (MeOH:ДХМ; 1:9).

Стадия 3. Синтез димера клиндамицин-азелаиновой кислотой (38).

К реакционной смеси, содержащей димер ацетонида клиндамицина (0,690 г, 0,689 ммоль) с азелаиновой кислотой в метаноле, при 0°C при перемешивании по каплям добавляли водный раствор HBF_4 (1,16 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Метанол выпаривали; к остатку добавляли водную суспензию NaHCO_3 , а затем экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенный органический слой сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток пропускали через колонку с силикагелем (элюент - MeOH:ДХМ; 0,1:9,9) с получением целевого производного димера клиндамицина в виде бесцветного твердого вещества. R_f 0,6 (MeOH:ДХМ; 1:9).

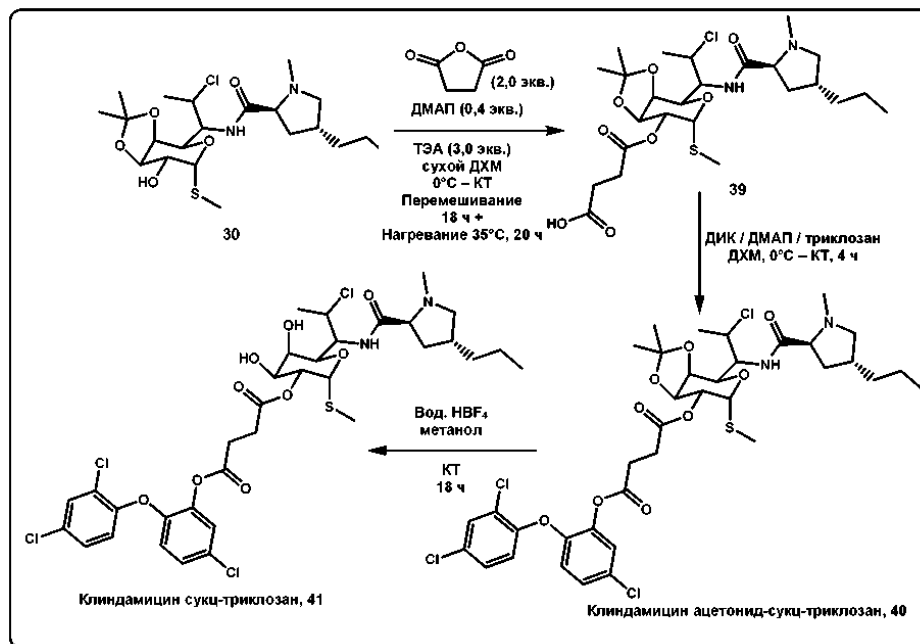
δ_H (500 МГц, CDCl_3) 0,93 (6H, t, J 6,5), 1,27-1,35 (8H, m), 1,44 (2H, d, J 11,5), 1,54 (6H, d, J 7,0), 1,66 (2H, m), 2,05 (4H, m), 2,11 (4H, m), 2,13 (6H, s), 2,41 (4H, t, J 7,5), 2,45 (6H, br s), 2,75 (2H, d, J 11), 3,08 (2H, dd, J 10,0 и 3,0), 3,25 (2H, br s), 3,69 (2H, m), 3,86 (2H, dd, J 10,0 и 10,0), 4,10 (2H, d, J 9,5), 4,19 (2H, dd, J 9,5 и 9,5), 4,73 (2H, q, J 6,5), 5,11 (2H, br s), 5,16 (2H, dd, J 5,5 и 10,0), 5,55-5,56 (2H, d, J 5,5), 8,12 (2H, d, J 9,0).

ЭСИ-МС, m/z наблюдали 501,73, $\text{C}_{45}\text{H}_{80}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}_{22}^+ [(M+2H)/2]^{+2}$ вычислено 501,23.

Пример 13. Синтез конъюгата клиндамицин-триклозан.

Конъюгат клиндамицин-триклозан (41) получали, как показано на схеме 12.

Схема 12



Стадия 1. Синтез ацетонидсукцината клиндамицина (39).

К реакционной смеси, содержащей янтарный ангидрид (0,214 г, 2,154 ммоль) в ТГФ, при 0°C при перемешивании по каплям добавляли раствор ДМАП (N,N'-диметиламинопиридина) (0,052 г, 0,4308 ммоль) в ТГФ и перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси, описанной выше, при 0°C при перемешивании по каплям добавляли раствор ацетонида клиндамицина (0,5 г, 1,077 ммоль) и ТЕА в ТГФ и перемешивали в течение 18 ч. Затем реакционную смесь грели при 35°C в течение 20 ч. Реакционную смесь при перемешивании концентрировали под вакуумом. Остаток промывали 1н. раствором HCl и экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенный органический слой сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. R_f 0,4 (MeOH:ДХМ; 1:9).

Стадия 2. Синтез клиндамицин ацетонид-сукцинат-триклозан (40).

К реакционной смеси, содержащей ацетонидсукцината клиндамицина (0,323 г, 0,5715 ммоль) в сухом ДХМ, при 0°C при перемешивании по каплям добавляли DIC (0,1 г, 0,8001 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. К реакционной смеси, описанной выше, при 0°C при перемешивании по каплям добавляли раствор триклозана (0,165 г, 0,5715 ммоль) и ДМАП (N,N'-диметиламинопиридина) (0,020 г, 0,1714 ммоль) в сухом ДХМ и перемешивали в течение 3 ч. Затем реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и 1н. раствором HCl и экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенный органический слой сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением липкого желтого вещества. R_f 0,9 (MeOH:ДХМ; 1:9).

Стадия 3. Синтез клиндамицин сукцинат-триклозана (41).

К реакционной смеси, содержащей клиндамицин ацетонид-сукцинат-триклозана (0,210 г, 0,2510 ммоль) в MeOH, при 0°C при перемешивании по каплям добавляли водный раствор HBF₄ (0,4 мл) и перемешивали в течение 18 ч. Метанол выпаривали; добавляли водную суспензию NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (3×мл). Объединенный органический слой сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток пропускали через колонку с силикагелем (элюент - MeOH:ДХМ; 1:9) с получением желтоватого порошка. R_f 0,7 (MeOH:ДХМ; 0,2:9,8).

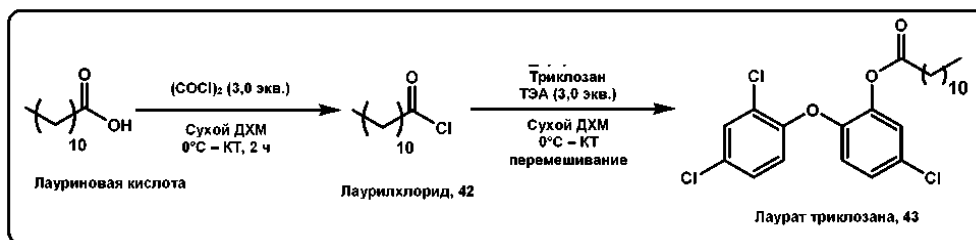
δ_H (500 МГц, CDCl₃) 0,90 (3H, m), 1,135-1,467 (7H, m), 1,514 (3H, s), 2,160 (3H, s), 2,472 (3H, br s), 2,719-2,826 (3H, m), 3,039-3,077 (1H, m), 3,117 (1H, br s), 3,190-3,229 (1H, d, J 19,5), 3,663-3,688 (1H, m), 3,847 (1H, m), 3,979-4,011 (1H, m), 4,058-4,076 (1H, d, J 9), 4,152-4,169 (1H, d, J 8,5), 4,348-4,468 (2H, m), 4,686 (1H, br s), 5,159-5,149 (1H, br s), 5,489 (1H, m), 6,814-6,797 (1H, d, J 8,5), 6,875-6,857 (1H, d, J 9), 7,229-7,142 (3H, m), 7,449 (1H, s).

ЭСИ-МС, m/z наблюдали 797,07, C₃₄H₄₃Cl₄N₂O₉S⁺ (M+H)⁺ вычислено 797,14.

Пример 14. Синтез конъюгата триклозан-жирная кислота.

Конъюгат триклозан-жирная кислота (43) получали, как показано на схеме 13.

Схема 13



Стадия 1. Синтез лаурата триклозана (43).

К реакционной смеси, содержащей оксалилхлорид (2,534 г, 19,96 ммоль) в ДХМ, при 0°C при перемешивании по каплям добавляли ДМФ (0,6 мл). После прекращения барботирования данную смесь при перемешивании добавляли к реакционной смеси, содержащей лауриновую кислоту (2,0 г, 9,98 ммоль) в ДХМ, и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь при 0°C по каплям добавляли к реакционной смеси, содержащей триклозан (2,64 г, 9,14 ммоль) и ТЭА (2,09 г, 20,72 ммоль) в сухом ДХМ и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь промывали 1н. раствором HCl и экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток пропускали через колонку с силикагелем (элюент - $\text{MeOH}:\text{ДХМ}$; 0,2:10) с получением маслянистой жидкости. R_f 0,9 ($\text{MeOH}:\text{ДХМ}$; 0,2:10).

δ_H (500 МГц, CDCl_3) 0,881 (3H, t, J 6,5), 1,230-1,252 (16H, 1H), 1,632 (2H, quin, J 7, 7,5), 2,463 (2H, t, J 7,5), 6,838 (1H, d, J 3), 6,856 (1H, d, J 3,5), 7,149-7,157 (1H, m), 7,186-7,191 (1H, m), 7,444 (1H, d, J 2,5).

ЭСИ-МС, m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_3\text{O}_3$ наблюдали 501,73, $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_3\text{O}_3^+ [(M+2H)/2]^{+2}$ вычислено 501,23.

Пример 16. Получение наночастиц конъюгатов клиндамицина.

Некоторые из пролекарственных конъюгатов клиндамицина получали в форме наночастиц. Наночастицы получали при помощи двух способов: полимерные наночастицы получали при помощи наноосаждения, а самосборку наночастиц обеспечивали при помощи способа гидратирования пленок.

Получение полимерных наночастиц при помощи наноосаждения. Ундециленат клиндамицина (25 мг) растворяли в ТГФ (1,0 мл). Затем данный раствор по каплям добавляли к 1% водному раствору ПВС при перемешивании со скоростью 1200 об/мин при КТ. Перемешивание продолжали в течение 24 ч для удаления ТГФ. Затем дисперсию центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин для удаления любых крупных частиц. Как показано на фиг. 23, полученная дисперсия имела средний размер частиц примерно 218 нм с узким распределением ($\text{PDI} = 0,149$).

Самосборка наночастиц при помощи способа гидратирования пленок: яичный лецитин (3 мг) и лаурат клиндамицина (10 мг) растворяли в 4,0 мл дихлорметана. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток гидратировали 1,0 мл воды. Полученную смесь крутили на роторном испарителе при атмосферном давлении при 60°C в течение 1 ч с получением неочищенных самоорганизующихся частиц (или липосом). Неочищенные частицы пропускали через колонку Sephadex G-25 для удаления избытка лаурата клиндамицина. Исходные мутные фракции собирали, объединяли и пропускали через экструдор (30×в обе стороны) с 200 нм мембраной. Полученную липосомную суспензию исследовали при помощи анализатора размера частиц Malvern с получением распределения по размерам. Полученное распределение являлось узким, а средний размер липосом составлял примерно 158 нм, как показано на фиг. 24.

Пример 17. Исследование биологической эффективности полученных противогрибковых конъюгатов *in vitro*.

Эффективность противогрибковых конъюгатов согласно настоящему изобретению, в основном, исследовали при помощи трех способов:

- определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) путем а) серийных разведений на агаровых планшетах и б) при помощи способа макро- и микроразведений в питательной среде;
- определения зоны ингибирования (ЗИ) при помощи а) способа диффузии в агар и б) диско-диффузионных способов Кирби-Бауэра;
- исследования активности по времени гибели при помощи аламара синего и способа подсчета жизнеспособных микроорганизмов.

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК). МИК в настоящем документе определяется, как минимальная ингибирующая концентрация, которая ингибирует 100% роста грибов и эквивалентна минимальной фунгицидной концентрации (МФК).

M. furfur культивировали на планшетах с агаровой средой, которую получали из среды Лиминга и Нотмана (ЛН) [Journal of Clinical Microbiology (1987), 25:2017-9 и приведенные в нем ссылки]. Для определения МИК при помощи способа разведений в чашке с агаровой средой, соответствующие солибилизованные противогрибковые композиции в различных степенях разведения в автоклавируемые цилиндры, содержащие расплавленную ЛН среду. Растворы перемешивали на вортексе и содержимое вносили в отдельные стерильные чашки Петри, маркированные соответствующим образом. После оттаивания планшетов инокулят, содержание *M. furfur* в котором доводили до определенного уровня КОЕ/мл, штри-

хом засеивали в агаровые планшеты и инкубировали в течение 2 дней в атмосфере CO_2 . После инкубации в планшетах отчетливо был виден рост *M. furfur*. МИК определяли, как минимальную степень разведения противогрибковой активной композиции, обеспечивающую отсутствие роста грибка. Проводили сравнение значений МИК противогрибковой активной композиции со значением МИК контрольного соединения, кетоконазола. Активность антибактериальной активной композиции определяется значением МИК.

Оборудование и реагенты: Микроорганизм: *Malassezia furfur* (МТСС 1374); агаровая среда: 60 мл среды Лиминга и Нотмана для каждой исследуемой активной композиции в соответствующих концентрациях; растворитель: ДМСО (диметилсульфоксид), вода и другие подходящие растворители для активных веществ; чашки Петри: 3 стерилизованные чашки на каждую концентрацию каждой исследуемой противогрибковой активной композиции размером $15 \text{ мм} \times 100 \text{ мм}$.

Процедура эксперимента: для исследования антибактериальной чувствительности использовали обычные способы разведения питательной и агаровой среды. Соответственно, для изучения МИК использовали способ разведения на агаровой планшете с ЛН средой. Каждый эксперимент проводили три раза, как описано ниже.

(i) ЛН среду готовили в соответствии с инструкциями изготовителя.

(ii) Среду автоклавировали (121°C , 15 мин), охлаждали до 50°C . Добавляли антибиотики хлорамфеникол (применяемая концентрация 0,25 мг/мл) и циклогексимид (применяемая концентрация 0,04 мг/мл) и 2% оливкового масла, соответственно.

(iii) После охлаждения смеси рассчитывали требуемые количества противогрибковой композиции и контрольных растворов. Маточные растворы противогрибковой композиции и контрольные растворы готовили в конкретных концентрациях в ДМСО. Исследовали диапазон концентрация в соответствии с МИК противогрибковой композиции.

(iv) Из маточных растворов отбирали соответствующие объемы (для наибольшего разведения) и дополнительно разбавляли ЛН средой для достижения требуемого диапазона концентраций в конечном объеме раствора.

(v) В качестве примера первое разбавление доводили до 120 мл и смешивали в 200 мл автоклавируемом цилиндре в стерильных условиях, перемешивали на вортексе в течение 20 сек и вносили по 20 мл в три стерильные чашки Петри, маркированные соответствующим образом. Аналогично, в соответствии с вышеописанной процедурой готовили контрольные соединения. Таким образом, проводили все разведения и готовили агаровые планшеты с противогрибковыми композициями и контрольными соединениями.

(vi) Планшеты оставляли отверждаться в биологически безопасной среде, а после отверждения планшеты запечатывали и хранили для проведения на следующие день проверки на примеси.

(vii) На следующий день готовили инакулят, причем плотность инакулята доводили до $5,1 \times 10^3$, а также готовили агаровые планшеты с лекарственным средством, засеянным штрихом в асептических условиях.

(viii) планшеты инкубировали в CO_2 инкубаторе при $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ и 5% CO_2 и проводили считывание через каждые 24 ч в течение 6 дней.

На фиг. 25 представлены репрезентативные фотографии, полученные в исследовании МИК конъюгатов на основе ТЭГ на агаровых планшетах. На фиг. 26 представлены репрезентативные фотографии, полученные в исследовании МИК конъюгатов на основе метилена и этилена на агаровых планшетах. На фиг. 27 представлены репрезентативные фотографии, полученные в исследовании МИК конъюгатов КМР и КАН на агаровых планшетах.

Значения МИК для некоторых пролекарственных конъюгатов кетоконазола, приведенных в качестве примера, приведены в табл. 7.

Таблица 7

Значения МИК для некоторых конъюгатов
кетоконазола, приведенных в качестве примера

Конъюгат	МИК (мкМ)
Кетоконазол-метилен-каприлат (КМС)	0,94-3,7
Кетоконазол-метилен-олеат (КМО)	1,88-7,5
Кетоконазол-метилен-линолеат (KMLi)	7,5
Кетоконазол-метилен-лаурат (KML)	1,88-3,7
Кетоконазол-метилен-ундециленат (КМУ)	3,7-7,5
Кетоконазол-метилен-пальмитат (КМР)	1,88
Кетоконазол-этилен-каприлат (КЕС)	1,88
Кетоконазол-1-этилен-олеат (КЕО)	1,88-3,7
Кетоконазол-1-этилен-лаурат (КЕЛ)	1,88-3,7
Кетоконазол-1-этилен-ундециленат (КЕУ)	1,88-7,5
Кетоконазол-1-этилен-пальмитат (КЕР)	3,7-7,5
Кетоконазол-1-этилен-мирилат (КЕМ)	1,88-3,7
Кетоконазол-1-этилен-олеилкарбонат (КСО)	1,88
Кетоконазол-триэтиленглицерил- кетоконазол	0,94-3,7
Кетоконазол-олеил-триэтиленглицерил- карбонат	7,5-15

Сравнительные исследования конъюгатов кетоконазола на основе исследования зон ингибирования (ЗИ): *Malassezia furfur* представляет собой нормальную микрофлору кожи человека, секретирующую внеклеточные липазы, которые воздействуют на сложноэфирные/карбонатные связи жирных кислот в их окружении, обеспечивая питание, необходимое для их выживания. Соединение для отрицательного контроля, кето-N-гексадецилацетамид (КАН), получали, как описано в примере 3. КАН выступает в качестве отрицательного контроля, так как линкером между жирными кислотами и кетоконазолом является амидная связь. Липазы не способны воздействовать на амидную связь и расщеплять соединение с образованием кетоконазола. Сравнительные исследования биологической эффективности проводили на конъюгатах кетоконазола (КМР) с отрицательным контролем (КАН) и положительным контролем (кетоконазол).

Определение ЗИ при помощи способа диффузии в агар применяли для исследования полного ингибирования роста микроорганизмов.

Оборудование и реагенты: Микроорганизм: *Malassezia furfur* (MTCC 1374); агаровая среда: 60 мл среды Лиминга и Нотмана для каждой исследуемой активной композиции в соответствующих концентрациях; растворитель: ДМСО, вода и другие подходящие растворители для активных веществ; чашки Петри: 3 стерилизованные чашки на каждую концентрацию каждой исследуемой противогрибковой активной композиции размером =15 мм×100 мм; и стерильные трубочки для пробивания отверстий (диаметром 6 мм) в агаровом планшете.

Процедура эксперимента: определение ЗИ при помощи способа диффузии в агар применяли для выявления ингибирования роста микроорганизмов. Эксперименты проводили, как описано ниже.

(i) Среда декстрозного агара Сабуро (SDA) готовили в соответствии с инструкциями изготовителя.

(ii) SDA среду автоклавируют (121°C, 15 мин), охлаждали до 50°C. Добавляли хлорамфеникол (применяемая концентрация 0,25 мг/мл) и циклогексимид (применяемая концентрация 0,04 мг/мл) и 2% оливкового масла, соответственно.

(iii) При помощи гемоцитометра готовили инокулят, причем плотность инокулята довели до $5,1 \times 10^3$, а также готовили агаровые планшеты с лекарственным средством, засеянным штрихом в асептических условиях.

(iv) После охлаждения среды применяли стерильные трубочки для пробивания 6 мм лунок в агаровых планшетах.

(v) Рассчитывали требуемые количества противогрибковой композиции и контрольных растворов. Маточные растворы противогрибковой композиции и контрольные растворы готовили в конкретных концентрациях в ДМСО.

(vi) Из маточных растворов с соответствующими концентрациями пролекарств совместно с соединениями для отрицательного контроля отбирали 60 мкл аликвоты.

(vii) Планшеты инкубировали в CO₂ инкубаторе при (30±2)°C и 5% CO₂ и проводили считывание

через каждые 24 ч в течение 6 дней. ЗИ определяли, как наименьшую концентрацию пролекарственного средства, полностью ингибирующую *M. furfur* вокруг лунки.

На фиг. 28 представлены фотографии репрезентативных ЗИ,

определенных при помощи способа диффузии в агар. Согласно данным, приведенным на фиг. 29, размеры зон ингибирования для конъюгатов кетоконазол-жирных кислот и кетоконазола оказались схожи. Тем не менее, было выявлено отсутствие зоны ингибирования для отрицательного контроля КАН.

Исследование активности по времени гибели: эксперименты проводили для выявления ингибирования роста микроорганизмов. Исследование активности по времени гибели представляет собой определение гибели изолята дрожжевых грибов под воздействием одного или более противогрибковых агентов в контролируемых условиях. Результаты исследования активности по времени гибели являются мерой противогрибковой/антибактериальной эффективности.

Обычно ингибирование роста грибов прямопропорционально противогрибковой эффективности исследуемого пролекарства.

Колбу, содержащую декстрозную питательную среду Сабуро (SDB) с 2% оливкового масла, инокулировали *Malassezia furfur*. Затем в питательную среду добавляли конкретные концентрации активного пролекарства вместе с контрольным соединением, кетоконазолом. Пробы отбирали из колбы в заданные моменты времени, разбавляли стерильной водой и засеивали штрихом на агаровых планшетах с SDA. После инкубации планшетов при определенной температуре наблюдали рост колоний *M. furfur*. Количество наблюдаемых колоний подсчитывали и переводили в количество, выраженное в колониеобразующих единицах на мл, т.е. КОЕ/мл, SDB среды. Таким образом, чем ниже значение КОЕ/мл, тем сильнее противогрибковое действие исследуемых соединений.

Оборудование и реагенты: Микроорганизм: *Malassezia furfur* (MTCC 1374); агаровая среда: 60 мл среды Лиминга и Нотмана для каждой исследуемой активной композиции в соответствующих концентрациях; растворитель: ДМСО, вода и другие подходящие растворители для активных веществ; чашки Петри: 3 стерилизованные чашки на каждую концентрацию каждой исследуемой противогрибковой активной композиции размером = 15 мм×100 мм; и пробирки: 15 мл стерильные пробирки Falcon.

Процедура эксперимента: эксперимент проводили, как описано ниже.

(i) *M. furfur* приводили в лог-фазу роста путем культивирования в течение ночи на агаровых планшетах с SDA. Концентрации клеток исследовали при помощи гемоцитометра для определения исходной плотности инокулята и к 9 мл SDB с 2% оливкового масла с содержанием антибиотиков циклогексимида и хлорамфеникола добавляли 1 мл скорректированного инокулята.

(ii) После добавления питательной среды плотность инокулята снижали до коэффициента разбавления 1:10, например, инокулят с исходной плотностью 5×10^5 КОЕ/мл разбавляли до 5×10^4 КОЕ/мл.

(iii) 1,5 мл каждой разбавленной питательной среды инокулята добавляли в 15 мл пробирки Falcon. В этих пробирках для реакций готовили 0,25×МИК, 0,5×МИК, 1×МИК, 2×МИК, 4×МИК и 8×МИК концентрации пролекарства и пробирки аккуратно встряхивали.

(iv) Заданные моменты времени выбирали соответствующим образом. На каждом временном интервале при помощи пипетки отбирали 100 мкл раствора и перемешивали на вортексе в течение 30 секунд. Пробирки для реакций возвращали в инкубатор с 30°C и 5% CO₂, как можно скорей.

(v) Из 100 мкл раствора 30 мкл высевали на агаровые планшеты с SDA. Колонии подсчитывали вручную через 48 ч после засеивания штрихом и инкубации планшетов.

Стандартизированные параметры для исследования противогрибковой активности по времени гибели дрожжевых грибов приведены в табл. 8. Результаты исследования активности по времени гибели приведены в табл. 9 и на фиг. 30-31В. Данные на кривых время-гибель фиг. 30 показывают, что лучшее усваивание 0,25 мг/мл КМС по сравнению с кетоконазолом наблюдается через 4 ч. Таким образом, было установлено, что при 0,25 мг/мл КМС действует быстрее, чем кетоконазол. Это наблюдение справедливо для диапазонов концентраций (от 0,125 до 1,0 мг/мл) кетоконазола и КМС, как показано на фиг. 31А и 32В.

Таблица 8

Стандартизированный протокол исследования активности по времени гибели дрожжевых грибков под воздействием противогрибковых агентов

Способ исследования Исследование активности по времени гибели с макроразведением (10 мл)

Среда Декстрозная питательная среда Сабуро (SDB) с 2% оливкового масла

Плотность инокулята 5×10^5 КОЕ/мл

Условия инкубации (питательная среда)

Темп. (°C) 35

Продолжительность (ч) 24

Моменты отбора образцов (ч) 0, 2, 4, 8, 12 и

24

Объем аликвоты (мкл) 30

Перемешивание на вортексе перед отбором образцов Да

Агаровая среда Декстрозный

агар Сабуро

Условия инкубации (агар)

Темп. (°C) 35

Продолжительность (ч) 48

Предел количественного обнаружения (КОЕ/мл) 50

Interpretation

Противогрибковая эффективность 99.9% или 3-

log₁₀ снижение КОЕ/мл по сравнению со значением для исходного инокулята

Таблица 9

Данные исследования активности по времени гибели для кетоконазола, КМС и при отсутствии лекарственного средства

Концентрация антибактериального агента-(мкг/мл)	Площадь колоний (мм ²)			
	0 ч	2 ч	4 ч	6 ч
Отсутствие лекарственного средства	1,00E+05	1,30E+06	2,30E+06	3,30E+06
0,125 мкг/мл КМС	1,00E+05	1,00E+06	6,60E+05	1,70E+05
0,125 мкг/мл кетоконазола	1,00E+05	1,30E+06	6,80E+05	1,30E+05
0,25 мкг/мл КМС	1,00E+05	1,00E+06	1,00E+05	9,30E+04
0,25 мкг/мл кетоконазола	1,00E+05	6,90E+05	6,10E+05	1,50E+05
0,5 мкг/мл КМС	1,00E+05	8,50E+05	4,30E+04	4,30E+04
0,5 мкг/мл кетоконазола	1,00E+05	6,30E+05	8,50E+05	6,60E+04
1,0 мкг/мл КМС	1,00E+05	4,90E+05	6,00E+04	2,00E+04
1,0 мкг/мл кетоконазола	1,00E+05	8,00E+05	7,60E+05	1,80E+05

Гидролиз конъюгатов кетоконазола, обусловленный липазой.

в данном исследовании изучали гидролиз конъюгатов кетоконазола, обусловленный липазой.

Оборудование и реагенты: Микроорганизм: *Malassezia furfur* (MTCC 1374); среда: 50 мл SDB с двумя различными концентрациями (125 и 250 мг/мл) исследуемых активных композиций; растворитель: среда, вода, другие подходящие растворители для активных композиций; и пробирки: 15 мл стерильные пробирки Falcon.

Процедура эксперимента: эксперимент проводили, как описано ниже.

(i) *M. furfur* приводили в лог-фазу роста путем культивирования в течение ночи на агаровых планшетах с SDA. Концентрации клеток исследовали при помощи гемоцитометра для определения исходной плотности инокулята.

(ii) К 10 мл SDB с 2% оливкового масла с содержанием антибиотиков циклогексимида и хлорамфе-

никала и пролекарства в концентрации 250 мг/мл добавляли 1 мл инокулята, скорректированного до 10^5 КОЕ/мл. Полученную смесь перемешивали на вортексе в течение 30 сек.

(iii) 5 мл смеси, описанной выше, пипеткой добавляли в 15 мл пробирки Falcon, последовательно добавляли 5 мл SDBO (SDB с оливковым маслом) для получения концентрации пролекарства, равной 125 мг/мл, и полученный раствор перемешивали на вортексе.

(iv) Схожим образом, отрицательный контроль КАН добавляли в SDBO среду в такой же концентрации пролекарства при отсутствии инокулята. Затем пробирки инкубировали при 32°C, 5% CO₂. На 3 день 1 мл реакционной смеси, содержащий раствор КАН, отбирали и трижды экстрагировали этилацетатом для количественного измерения оставшегося пролекарства и полученного лекарственного средства в идентичных экспериментальных условиях.

(v) Образцы концентрировали и анализировали при помощи ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии).

Согласно данным из табл. 10, конъюгаты кетоконазола являются более чувствительными к воздействию липаз, секретируемых грибами, по сравнению с амидным конъюгатом, КАН. Определение процента расщепления пролекарства с образованием лекарственного средства исследовали при помощи ВЭЖХ. Исследуемым микроорганизмом был *Malassezia furfur*, а исследование проводили для оценки гидролиза пролекарств.

Таблица 10

ВЭЖХ исследование расщепления пролекарств с образованием
лекарственных средств, опосредованного действием липазы

	125 мкг/мл		250 мкг/мл	
КАН + инокулят	Keto=19%	КАН=80,4%	н.д.	н.д.
КАН (без инокулята)	Keto=17,3%	КАН=82,6%	н.д.	н.д.
КЕС + инокулят	Keto=77,0%	КЕС=23%	Keto=74,05%	КЕС=25,95%
КЕС (без инокулята)	Keto=21,8%	КЕС=78,19%	Keto=16,8%	КЕС=83,2%
КМС + инокулят	Keto=78,0%	КМС=21,0%	Keto=71,7%	КМС=28,2%
КМС (без инокулята)	Keto=22,8%	КМС=77,1%	Keto=20,47%	КМС=79,5%

Пример 18. Исследование эффективности синтезированных антибактериальных конъюгатов *in vitro*.

Помимо множества других инфекций *S. aureus* вызывает кожные инфекции. Она может вызывать целлюлит (инфекцию кожи и ткани, расположенной непосредственно под кожей), фурункулы (гнойные инфекционные поражения волосных фолликулов), гнойники (скопление гноя на коже или под кожей), карбункулы (инфекционные поражения, превосходящие по размеру гнойники, как правило, имеющие несколько открытых участков на коже), импетиго (кожную инфекцию, сопровождающуюся гнойными волдырями) и сыпь (появление красноватых или красных участков на коже). Для исследования эффективности синтезированных конъюгатов согласно настоящему изобретению и подтверждения полноты подавления роста микроорганизмов проводили ряд экспериментов. В настоящем эксперименте определяли МИК путем оценки эффективности синтезированных конъюгатов при помощи последовательного разбавления агаровых планшетов.

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК): МИК представляет собой индекс, который определяет эффективность в отношении угрей. В целом, чем ниже значения МИК композиции, тем выше ее антибактериальная эффективность, определяющаяся способностью композиции подавлять рост бактерий.

В настоящем эксперименте *S. aureus* выращивали на агаровых планшетах, которые заполняли средой Чапмена [American Veterinary Research (1947) 8:173]. Для определения МИК при помощи способа разбавления в агаре соответствующие разбавленные растворы антибактериальных композиций добавляли в автоклавируемые мерные цилиндры, содержащие расплавленную среду Чапмена (СМ). Цилиндры перемешивали на вортексе, содержимое выливали в отдельные стерильные чашки Петри, маркированные соответствующим образом. После оттаивания планшетов инокулят, содержание *S. aureus* в котором доводили до определенного уровня КОЕ/мл, штрихом засевали в агаровые планшеты и инкубировали в течение 2 дней в анаэробной камере. После инкубации в планшетах отчетливо был виден рост *S. aureus*. МИК определяли как минимальную концентрацию антибактериальной активной композиции, обеспечивающую отсутствие роста грибка. Сравнивали значения МИК антибактериальных активных композиций и значения МИК контрольного соединения, клиндамицина. Активность антибактериальной активной композиции определяется значением МИК.

Оборудование и реагенты: Микроорганизм: *S. aureus* (MTCC 3160); Агаровая среда: 60 мл среды Чапмена для каждой исследуемой активной композиции в соответствующих концентрациях; растворитель: ДМСО (диметилсульфоксид), вода, другие подходящие растворители для активных веществ; и стерилизованные чашки Петри в количестве трех штук для каждой исследуемой концентрации противогрибковой активной композиции.

Процедура эксперимента: для исследования антибактериальной чувствительности использовали обычные способы разведения питательной и агаровой среды. Для изучения минимальной ингибирующей концентрации применяли способ разбавления на планшетах с использованием среды Чапмена. Каждый эксперимент проводили три раза. Эксперимент проводил, как описано ниже.

- (i) Среду Чапмена готовили в соответствии с инструкциями изготовителя.
- (ii) Среду автоклавировали (121°C, 15 мин), охлаждали до 50°C, а затем добавляли антибиотики.
- (iii) После охлаждения смеси рассчитывали требуемые количества антибактериальной композиции и контрольных растворов. Маточные растворы антибактериальной композиции и контрольные растворы готовили в конкретных концентрациях в ДМСО.
- (iv) Из маточных растворов отбирали соответствующие объемы, которые дополнительно разбавляли средой Чапмена для достижения требуемого диапазона концентраций в конечном объеме раствора.
- (v) В качестве примера первое разбавление доводили до 120 мл, перемешивали в стерильных условиях, перемешивали на вортексе в течение 20 сек и вносили по 20 мл в три стерильные чашки Петри, маркированные соответствующим образом. Аналогично, в соответствии с вышеописанной процедурой готовили контрольные соединения.
- (vi) Планшеты оставляли отверждаться в биологически безопасной среде, а после отверждения планшеты запечатывали и хранили.
- (vii) На следующий день готовили инакулят, причем плотность инакулята доводили до требуемого значения, и засеивали штрихом в агаровые планшеты, содержащие лекарственное средство, в асептических условиях.

(viii) планшеты инкубировали в инкубаторе при $(36 \pm 2)^\circ\text{C}$ и в анаэробных условиях, и определение количества бактерий проводили через каждые 24 ч в течение 6 дней. МИК определяли, как самую низкую концентрацию лекарственного средства, при которой отмечали полное подавление роста *S. aureus*.

Значения МИК некоторых пролекарственных конъюгатов клиндамицина приведены в табл. 11.

Таблица 11

Значения МИК различных конъюгатов клиндамицина в мкг/мл

Конъюгат	МИК (мкг/мл)
Клиндамицин-пальмитат	128
Клиндамицин-лаурат	128
Клиндамицин-стеарат	32
Клиндамицин-10-ундециленат	128
Клиндамицин-сукцинат-триклозан	32

Пример 19. Получение наночастиц противогрибковых и антибактериальных агентов.

Некоторые противогрибковые и антибактериальные агенты для местного применения получали в форме наночастиц. Наночастицы получали при помощи двух подходов: наноосаждения с применением одного полимера и с применением комбинации полимеров. Получение полимерных наночастиц путем наноосаждения и дополнительной обработки получаемых дисперсий показано на примере использования пиритиона цинка в качестве противогрибкового агента.

Получения полимерных наночастиц ZPTO.

Пиритион цинка наряду с комбинацией различных полимеров и жирных кислот/липидов применяли для получения нескольких дисперсий наночастиц, некоторые из которых подвергали дополнительной обработке для получения свободнотекучего порошка со стабильными наночастицами и значительным содержанием лекарственного средства.

Осажденные наночастицы ZPTO и поливинилового спирта (ПВС). Раствор пиритиона цинка, ДМСО и ТГФ по каплям добавляли в 1% водн. раствор ПВС (гидролизованного на 80%) при перемешивании со скоростью примерно 1200 об/мин. Дисперсию продолжали перемешивать в течение 24 ч для удаления ТГФ, а затем центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин для удаления крупных частиц, если они присутствовали. Затем проводили анализ динамического рассеяния света (ДРС) полученной смеси [$Z_{\text{ср}}$: 337 нм, PDI: 0,165] на Malvern ZetaSizer ZS90.

Осажденные наночастицы ZPTO, трипальмитина (глицерилтрипальмитата) и ПВС. Раствор пиритиона цинка, трипальмитина, ДМСО и ТГФ по каплям добавляли в 1% водн. раствор ПВС (гидролизованного на 80%) при перемешивании со скоростью примерно 1200 об/мин. Дисперсию продолжали перемешивать в течение 24 ч для удаления ТГФ, а затем центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин для удаления крупных частиц, если они присутствовали. Затем проводили анализ ДРС полученной смеси [$Z_{\text{ср}}$: 526 нм, PDI: 0,221].

Осажденные наночастицы ZPTO, Carmul MCM C8 EP (глицерилмонокаприлата) и ПВС. Раствор пиритиона цинка, carmul MCM C8 EP (производства Abitec), ДМСО и ТГФ по каплям добавляли в 1% водн. раствор ПВС (гидролизованного на 80%) при перемешивании со скоростью примерно 1200 об/мин.

Дисперсию продолжали перемешивать в течение 24 ч для удаления ТГФ, а затем центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин для удаления крупных частиц, если они присутствовали. Надосадочную жидкость концентрировали с использованием центрифужных фильтров (50 кДа; производства Millipore). Затем проводили анализ ДРС концентрированной дисперсии [Z_{cp} : 731 нм, PDI: 0,349], определяли эффективную концентрацию лекарственного средства (90%), биологическую активность по сравнению с ZPTO не в форме наночастиц. Наконец, концентрированную дисперсию лиофилизировали с сахарозой, используемой в качестве криопротектора (5%), а также определяли содержание лекарственного средства (7%).

Осажденные наночастицы ZPTO, CMГК, Capmul MCM C8 EP и ПВС. Раствор пиритиона цинка, CMГК, capmul MCM C8 EP (производства Abitec) и ДМСО по каплям добавляли в 1% водн. раствор ПВС (гидролизованного на 80%) при перемешивании со скоростью примерно 1200 об/мин. Дисперсию продолжали перемешивать в течение 24 ч для удаления ТГФ, а затем центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин для удаления крупных частиц, если они присутствовали. Затем проводили анализ ДРС полученной смеси [Z_{cp} : 330 нм, PDI: 0,176].

Осажденные наночастицы ZPTO, CMГК, Capmul MCM C8 EP и SLES (лауретсульфат натрия). Раствор пиритиона цинка, CMГК, capmul MCM C8 EP и ДМСО по каплям добавляли в 0,1% водн. раствор SLES при перемешивании со скоростью примерно 1200 об/мин. Дисперсию продолжали перемешивать в течение 24 ч для удаления ТГФ, а затем центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин для удаления крупных частиц, если они присутствовали. Надосадочную жидкость концентрировали с использованием центрифужных фильтров (50 кДа; производства Millipore). Затем проводили анализ ДРС концентрированной дисперсии [Z_{cp} : 140nm, PDI: 0,231], определяли эффективную концентрацию лекарственного средства (48%), биологическую активность по сравнению с ZPTO не в форме наночастиц. Наконец, концентрированную дисперсию лиофилизировали с маннитом, используемым в качестве криопротектора (2-5%), а также определяли содержание лекарственного средства (8%).

В табл. 12 приведены данные для некоторых препаратов на основе наночастиц пиритиона цинка, приведенных в качестве примера.

Таблица 12

Распределение средних размеров (Z_{cp}), индекс полидисперсности (PDI) и состав композиций для некоторых препаратов на основе наночастиц пиритиона цинка

Код препарата	Z_{avg} (нм)	PDI	Компоненты препарата
VZP-NP-028	337	0,165	(ZPTO : ДМСО : ТГФ) + 1% ПВС
VZP-NP-054	526	0,221	(ZPTO : ДМСО : ТГФ : Tripalm) + 1% ПВС
VZP-NP-063	569	0,177	(ZPTO : ДМСО : ТГФ : Ceteth-10) + 1% ПВС
VZP-NP-068	362	0,213	(ZPTO : ДМСО : ТГФ : Capmul MCM C10) + 1% ПВС
VZP-NP-070	476	0,264	(ZPTO : ДМСО : ТГФ : Capmul MCM C8 EP + Precirol ATO 5) + 1% ПВС
VZP-NP-072	480	0,241	(ZPTO : ДМСО : ТГФ : Captex 355 EP/NP) + 1% ПВС
VZP-NP-083	676	0,251	(ZPTO : ДМСО : ТГФ : Tripalm) + 1% полксамер 188
VZP-NP-092	445	0,273	(ZPTO : ДМСО : ТГФ : Captex 355 EP/NP + стеариновая кислота) + 1% полксамер 188
VZP-NP-100	434	0,211	(ZPTO : ДМСО : ТГФ : яичный лецитин в ТГФ) + 1% ПВС
VZP-NP-108	462	0,181	(ZPTO : ДМСО : ТГФ : соевый лецитин в ТГФ) + 1% ПВС
VZP-NP-112	492	0,249	(ZPTO : ДМСО : ТГФ : Capmul MCM C8 EP) + 1% ПВС
VZP-NP-115	788	0,298	(ZPTO : ДМСО : ТГФ : Capmul MCM C8 EP + стеариновая кислота) + 1% ПВС
VZP-NP-120	463	0,348	(ZPTO : ДМСО : ТГФ : Capmul MCM C8 EP + Capmul MCM C10) + 1% ПВС
VZP-NP-148	65,3	0,282	(ZPTO : ДМСО : CMГК : Capmul MCM C8 EP) + 1% ПВС

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Противогрибковое пролекарство на основе конъюгата формул:

(i) $(\text{AFA})_m\text{-X-(L)}_n$, где AFA представляет собой противогрибковый агент; L представляет собой носитель; X представляет собой линкер; m изменяется от 1 до 10 и n изменяется от 2 до 10;

(ii) $[(\text{AFA})_m\text{-X}]_p\text{-L}$, где AFA представляет собой противогрибковый агент; L представляет собой носитель; X представляет собой линкер; m' составляет от 1 до 10 и p составляет 1, 3, 4 или 5; или

(iii) $\text{AFA-[X-(L)}_n\text{)]}_q$, где AFA представляет собой противогрибковый агент; L представляет собой носитель; X представляет собой линкер; n' составляет от 1 до 10 и q составляет от 1 до 10 при условии, что оба q и n' одновременно не равняются 1;

где линкер в указанных выше (i)-(iii) выбран из группы, состоящей из:

(i) $-\text{CH(R}^1\text{)}-$, где R^1 представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$;

(ii) $-\text{CH(CH}_3\text{)OC(O)O-[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_i\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH(CH}_3\text{)OC(O)O-[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_i\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OC(O)-CH(CH}_3\text{)-}$, при этом i' составляет от 1 до 500;

(iii) $-\text{CH(R}^7\text{)C(O)-}$, где R^7 представляет собой H, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$;

(iv) $-\text{CH(R}^8\text{)OC(O)-L'-C(O)O-}$, где R^8 представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$ и L' представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-алкильную группу}$;

(v) $-\text{CH(R}^9\text{)OC(O)-}$, $-\text{CH(R}^9\text{)OC(O)-L'-}$, $-\text{CH(R}^9\text{)OC(O)-L'-Y-}$ или $-\text{CH(R}^9\text{)OC(O)-L'-Y-C(O)-}$, где R^9 представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$; Y представляет собой O и L' представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-алкил}$;

(vi) $-\text{CH(R}^{10a}\text{)OC(O)-L'-C(O)OCH(R}^{10b}\text{)-}$, где R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$ и L' представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-алкил}$; и

(vii) $-\text{C(O)-L'-Y-}$ или $-\text{C(O)-L'-Y-C(O)-}$, где Y представляет собой O и L' представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-алкил}$;

при этом носитель представляет собой жирную кислоту, содержащую 6-25 атомов углерода, а линкер расщепляется липазой грибка *Malassezia*.

2. Пролкарство на основе конъюгата по п.1, отличающееся тем, что грибок относится к виду *Malassezia spp.*

3. Пролкарство на основе конъюгата по п.1, отличающееся тем, что m' и p равняются 1; или отличающееся тем, что q составляет 1 и n' составляет 2.

4. Пролкарство на основе конъюгата по п.1, отличающееся тем, что пролекарство на основе конъюгата представляет собой наночастицу, где наночастица имеет размер от 1 до 1000 нм.

5. Пролкарство на основе конъюгата по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что пролекарство приготовлено в виде наночастицы, выбранной из группы, состоящей из липосом, полимерных наночастиц, наноземульсий, систем доставки лекарственных средств с самопроизвольным формированием микроэмульсии (SMEDDS), твердых липидных наночастиц, наноструктурированных жидких кристаллов и любых комбинаций указанных соединений; и где наночастица имеет размер от 20 до 500 нм.

6. Пролкарство на основе конъюгата по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что линкер связан по атому азота, входящему в кольцо фрагмента азола противогрибкового агента, или линкер связан по гидроксильной группе противогрибкового агента.

7. Пролкарство на основе конъюгата по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что линкер представляет собой $-\text{CH(R}^1\text{)-}$, $-\text{CH(CH}_3\text{)OC(O)O-[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_i\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH(CH}_3\text{)OC(O)O-[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_i\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OC(O)-CH(CH}_3\text{)-}$.

8. Пролкарство на основе конъюгата по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что линкер представляет собой $-\text{CH(R}^1\text{)-}$, $-\text{CH(CH}_3\text{)OC(O)O-[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_i\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH(CH}_3\text{)OC(O)O-[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_i\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OC(O)-CH(CH}_3\text{)-}$, и при этом R^1 представляет собой H или метил, а i' составляет от 1 до 15.

9. Пролкарство на основе конъюгата по любому из пп.1-8, отличающееся тем, что противогрибковый агент содержит фрагмент азола или гидроксильную группу и необязательно выбран из группы, состоящей из флуконазола, изавуконазола, итраконазола, кетоконазола, миконазола, клотримазола, вориконазола, посаконазола, равуконазола, натамицина, луцензомицина, нистатина, амфотерицина В, эхинокандинов, кансидаса, прадимицинов, беаномицинов, никкомицинов, сордаринов, алиламинов, триклозана, пироктона, фенпропиморфа, тербинафина, противогрибкового пептида.

10. Пролкарство на основе конъюгата по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что пролекарство на основе конъюгата является эффективным против *P. aspe.*

11. Пролкарство на основе конъюгата по любому из пп.1-10, отличающееся тем, что носитель представляет собой лауриновую кислоту, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту, 10-ундециленовую кислоту, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, каприловую кислоту, 10-ундеценую кислоту, арахидоновую кислоту, бегеновую кислоту, каприновую кислоту, церотиновую кислоту, цис-11-эйкозеновую кислоту, цис-11-октадеценую кислоту, цис-13-дозокеновую кислоту, докозагексаеновую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту, элаидиновую кислоту, эруковую кислоту, генэйкозиловую кислоту, гептакозиловую кислоту, гептадекановую кислоту, изостеариновую кислоту, лигноцериную кислоту, транс-транс-линолевую кислоту, монтановую кислоту, миристолеиновую

кислоту, неodeкановую кислоту, неогептановую кислоту, неонановую кислоту, нонадециловую кислоту, пальмитолеиновую кислоту, пеларгоновую кислоту, пентакозиловую кислоту, пентадециловую кислоту, сапиеновую кислоту, стеариновую кислоту, трикозиловую кислоту, тридециловую кислоту, ундециленовую кислоту, ундециловую кислоту, вакценовую кислоту, α -линоленовую кислоту или γ -линоленовую кислоту.

12. Пролекарство на основе конъюгата по п.1, отличающееся тем, что конъюгат представляет собой конъюгат кетоконазол-метилен-каприлат, кетоконазол-метилен-пальмитат, кетоконазол-1-этилен-пальмитат, кетоконазол-метилен-лаурат, кетоконазол-1-этилен-лаурат, кетоконазол-метилен-ундециленат, кетоконазол-1-этилен-ундециленат, кетоконазол-метилен-олеат, кетоконазол-1-этилен-олеат, кетоконазол-метилен-линолеат или кетоконазол-1-этилен-линолеат.

13. Композиция для личной гигиены, содержащая эффективное количество пролекарства на основе конъюгата по любому из пп.1-12.

14. Композиция для личной гигиены по п.13, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно косметическое сырье или вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из антиоксидантов, консервирующих средств, наполнителей, поверхностно-активных веществ, солнцезащитных средств против УФ-излучения А и/или УФ-излучения В, ароматизаторов, загустителей, смачивающих агентов, анионных полимеров, неионогенных полимеров, амфотерных полимеров, стабилизаторов вязкости/пены, опалесцирующих/перламутровых добавок, комплексообразующих агентов, стабилизирующих агентов, кондиционеров для волос, смачивающих средств, антистатических агентов, антифризов, буферных агентов, красителей, пигментов, углеводов, сложных эфиров, жирных спиртов, жирных кислот, эмульгаторов, модификаторов вязкости, материалов на основе силикона, поверхностно-активных веществ, смягчающих веществ, увлажнителей, стабилизаторов, пленкообразующих веществ, ароматизаторов, красителей, хелатирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, регуляторов pH, водоотталкивающих агентов, веществ, регулирующих сухость кожи, витаминов, растительных экстрактов, гидроксикислот, органических солнцезащитных средств, неорганических солнцезащитных средств, неорганических солнцезащитных средств на основе пептида и средств для искусственного загара; и где композиция личной гигиены необязательно представляет собой композицию для ухода за волосами, выбранную из группы, состоящей из шампуня, кондиционера, ополаскивателя, лосьона, аэрозоля, геля, мусса и краски для волос; или где композиция для личной гигиены представляет собой композицию для ухода за кожей, выбранную из группы, состоящей из лосьонов, кремов, гелей, косметических карандашей, спреев, мазей, очищающих жидкостей для умывания, очищающих твердых мыл, паст, пен, порошков, кремов для бритья и салфеток.

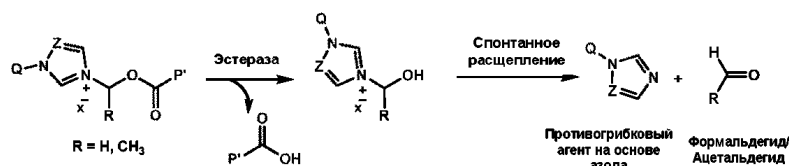
15. Способ лечения или предотвращения перхоти или акне у субъекта, включающий стадию нанесения композиции по п.13 или 14 на кожу головы или кожу субъекта, нуждающегося в таком лечении.

16. Применение композиции по любому из пп.13, 14 для лечения или предотвращения грибковой инфекции у субъекта; где композицию наносят местно или вводят системно.

17. Применение пролекарства на основе конъюгата по любому из пп.1-12 для лечения или предотвращения грибковой инфекции у субъекта; где пролекарство наносят местно или вводят системно.

18. Применение по п.17 или 18, где грибковая инфекция выбрана из группы, состоящей из орального/вагинального кандидоза, дерматофитоза (лишайных заболеваний волосистых участков тела и головы, а также бороды, паховой области и стоп), инфекций ногтей, ушных инфекций и любых комбинаций указанных заболеваний.

19. Применение по любому из пп.16-18, где субъект является млекопитающим, человеком или млекопитающим, отличным от человека.



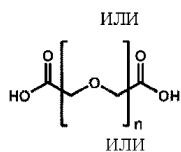
Где,

Q = противогрибковый агент на основе азола, описанный в литературе

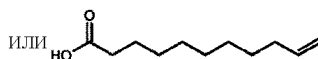
Z = атом азота или метин; **X** = Cl^- , Br^- , I^- или любой фармацевтически приемлемый анион

P' = некарбоксилированный **P**

P = любая насыщенная или ненасыщенная жирная кислота, содержащая C_8-C_{26} углеродную цепь



$n = 1-10$



ИЛИ

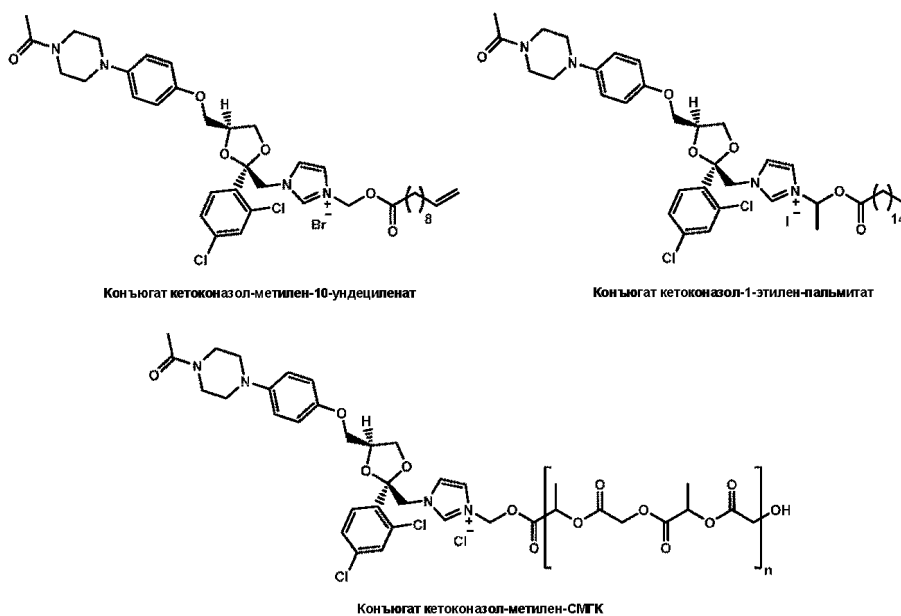
любой подходящий полимер, описанный в литературе, с концевой $-CO_2H$ функциональной группой.

Например, СМГК, PLA, HO_2C -ПЭГ- CO_2H и т.п.

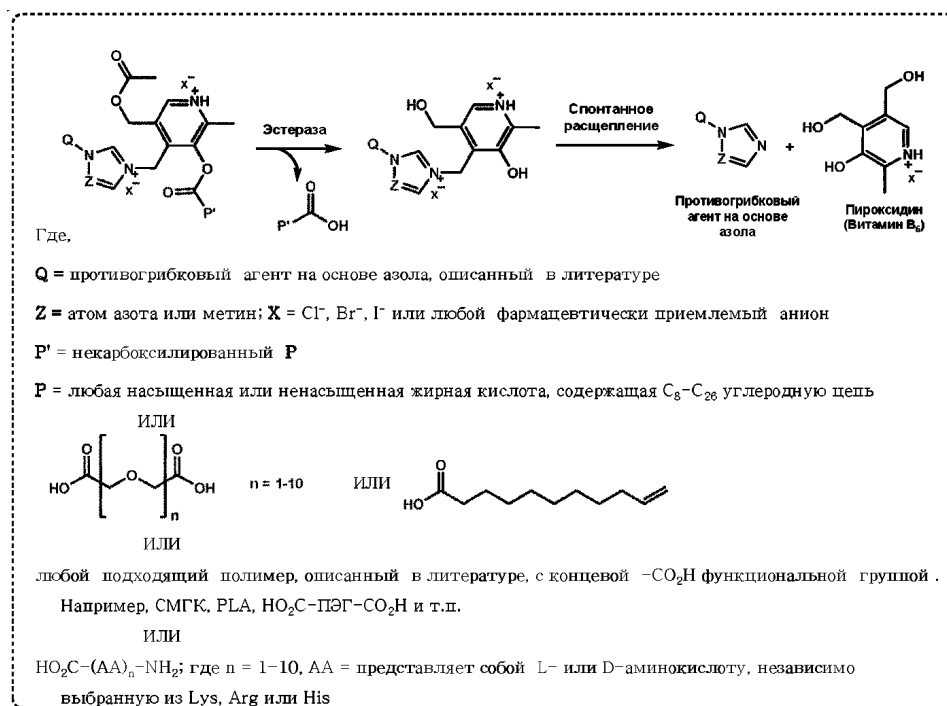
ИЛИ

$HO_2C-(AA)_n-NH_2$; где $n = 1-10$, AA = представляет собой L- или D-аминокислоту, независимо выбранную из Lys, Arg или His

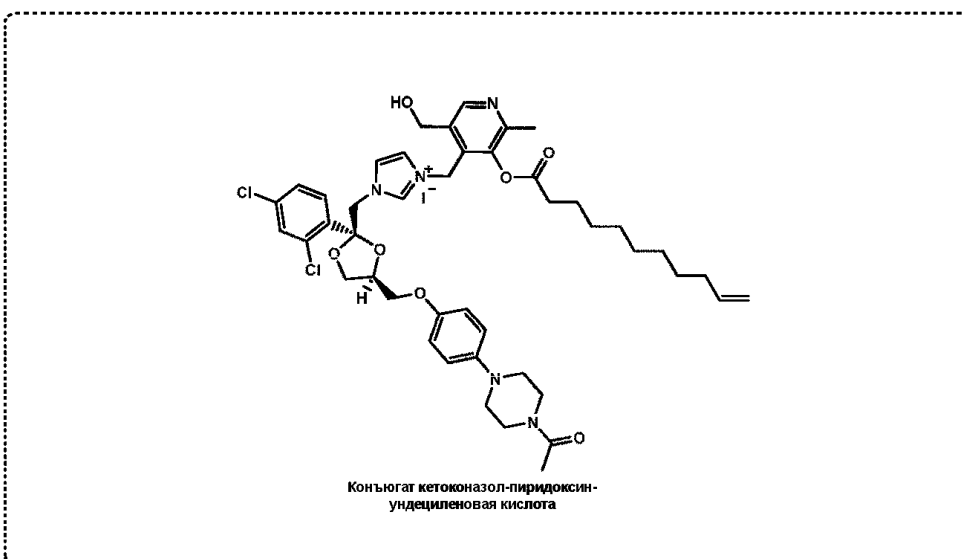
Фиг. 1А



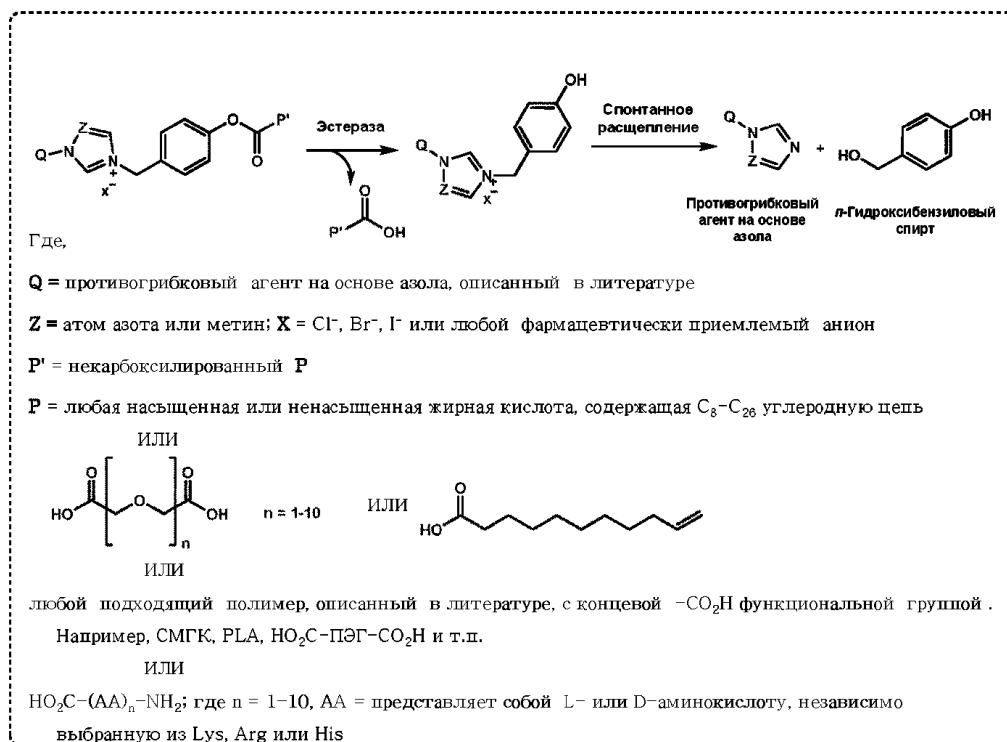
Фиг. 1В



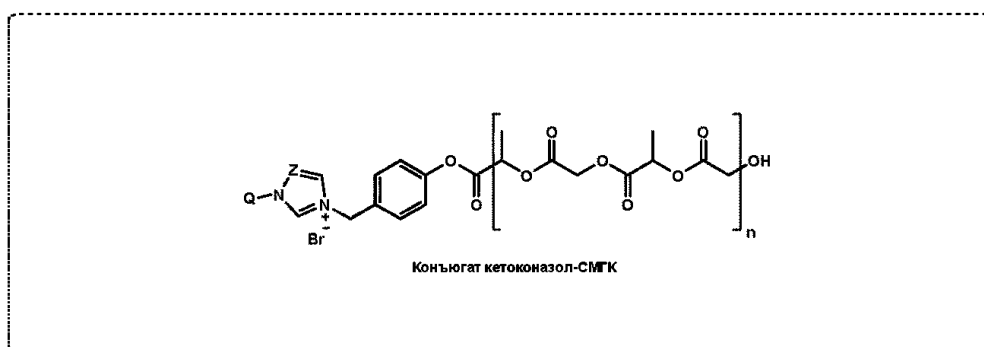
Фиг. 2А



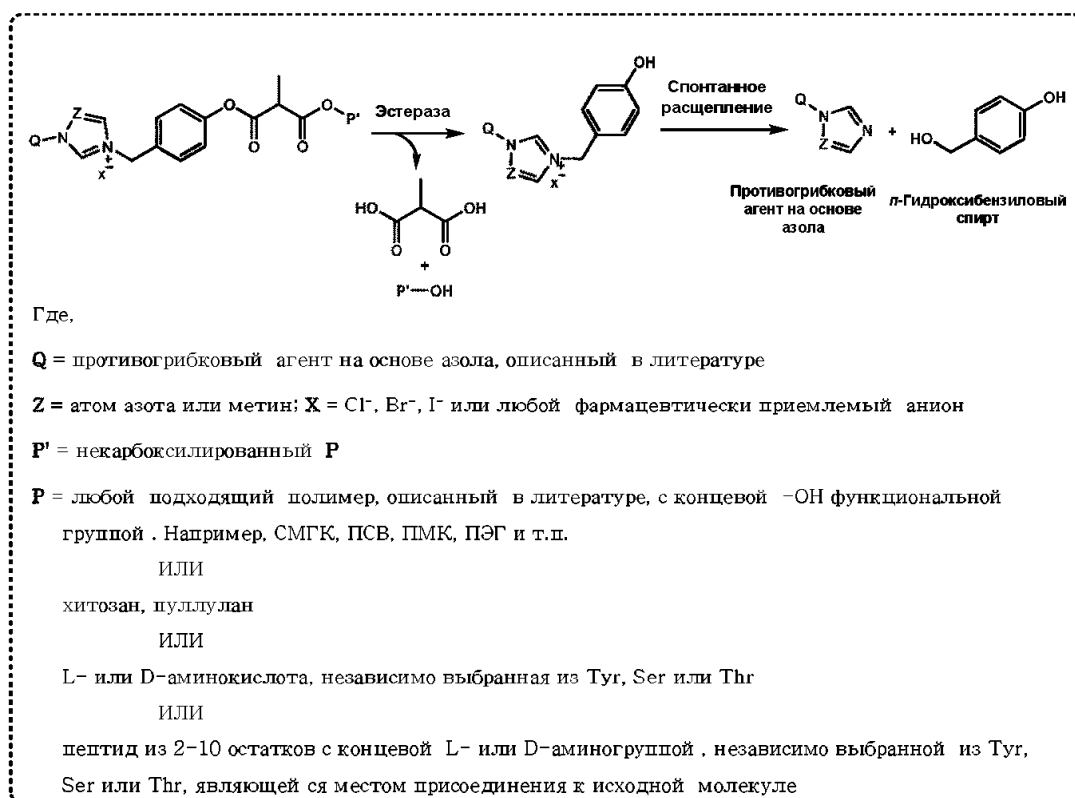
Фиг. 2В



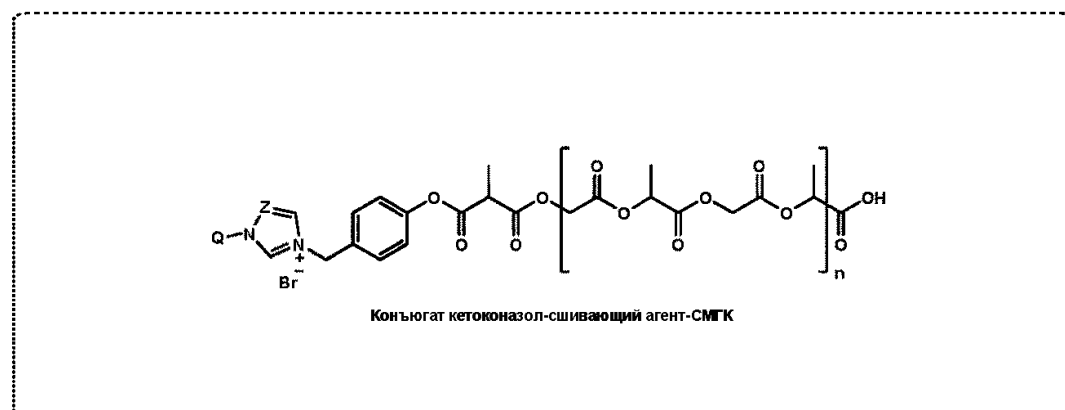
Фиг. 3А



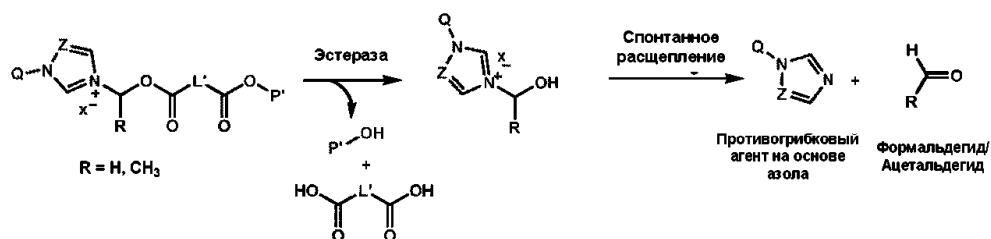
Фиг. 3В



Фиг. 4А



Фиг. 4В



Где,

Q = противогрибковый агент на основе азола, описанный в литературе

Z = атом азота или метин; **X** = Cl^- , Br^- , I^- или любой фармацевтически приемлемый анион

P' = некарбоксилированный **P**

P = любой подходящий полимер, описанный в литературе, с концевой $-\text{OH}$ функциональной группой. Например, СМГК, ПСВ, ПМК, ПЭГ и т.п.

ИЛИ

хитозан, пуллулан

ИЛИ

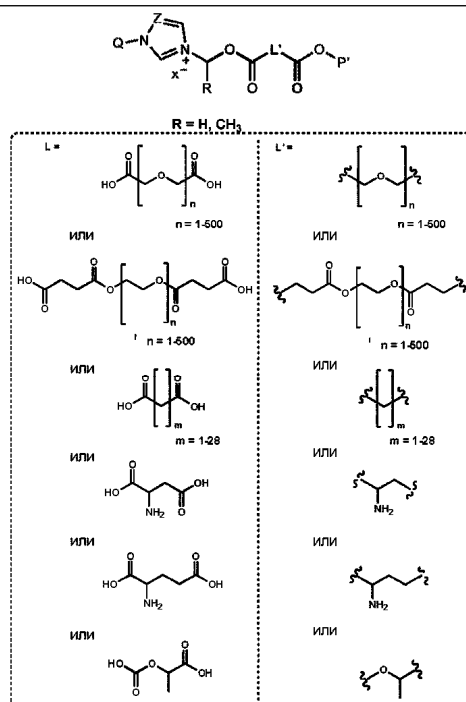
L- или **D**-аминокислота, независимо выбранная из **Tyr**, **Ser** или **Thr**

ИЛИ

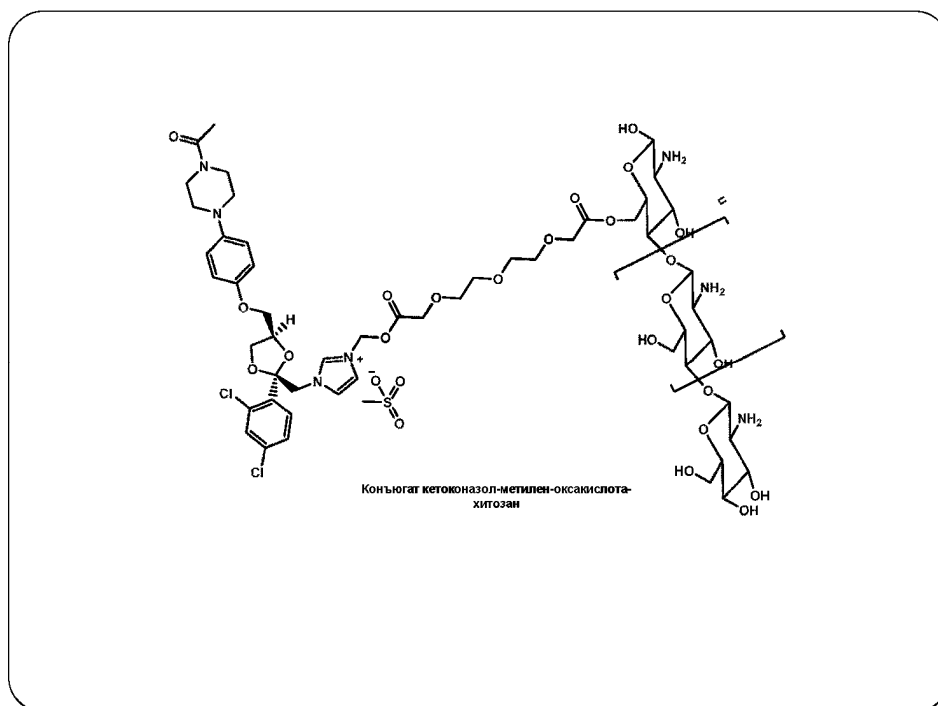
пептид из 2-10 остатков с концевой **L**- или **D**-аминогруппой, независимо выбранной из **Tyr**, **Ser** или **Thr**, являющей местом присоединения к исходной молекуле

Фиг. 5А

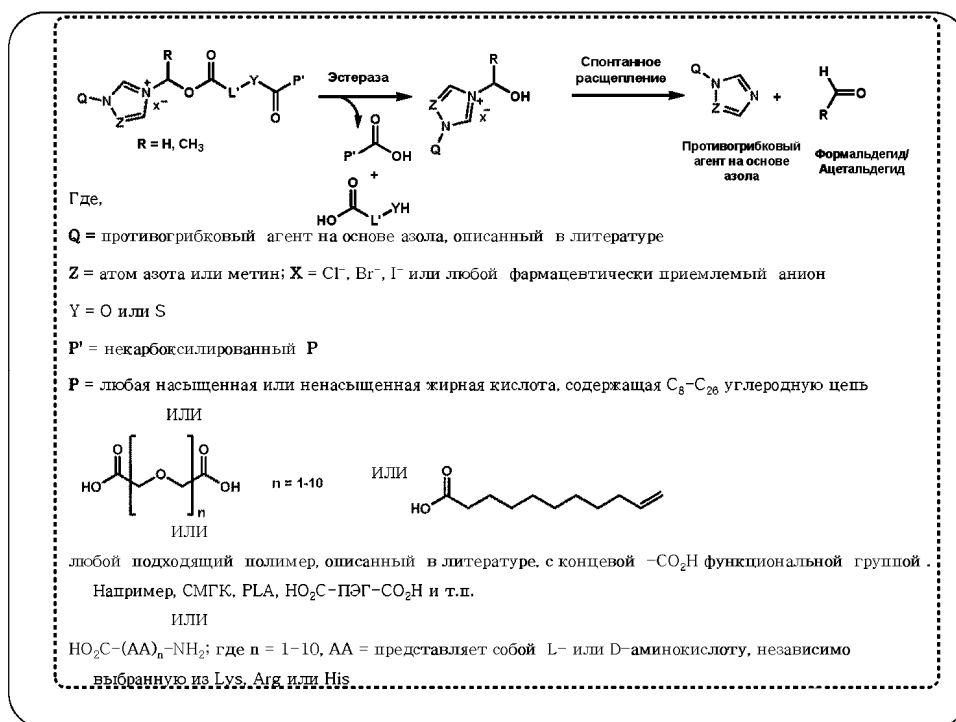
L = реагенты, которые используют для включения фрагментов **L'** в конъюгат



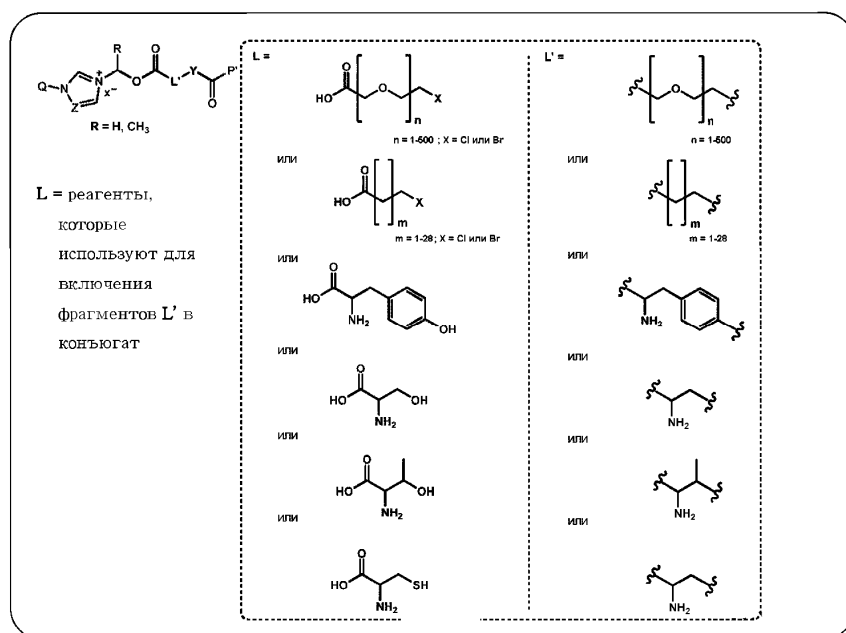
Фиг. 5В



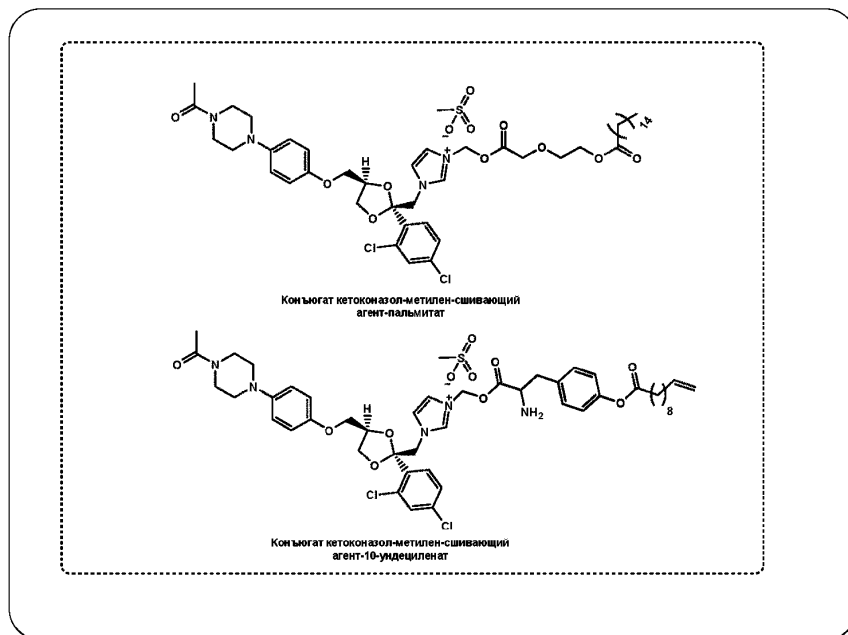
Фиг. 5С



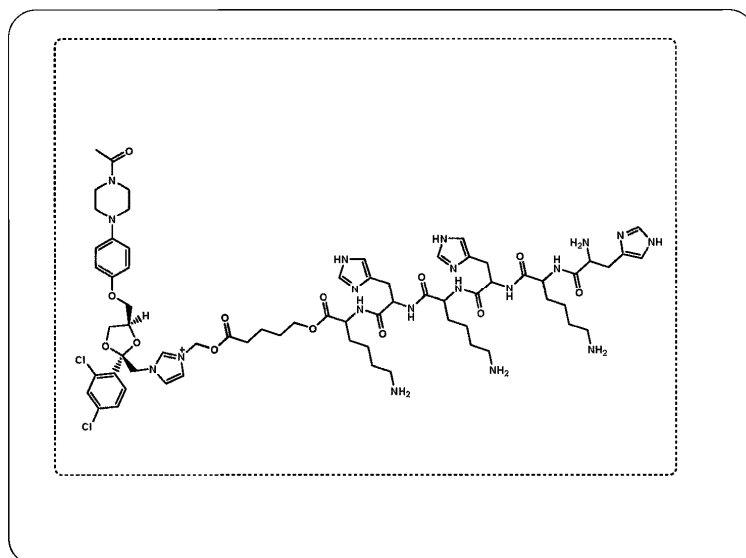
Фиг. 6А



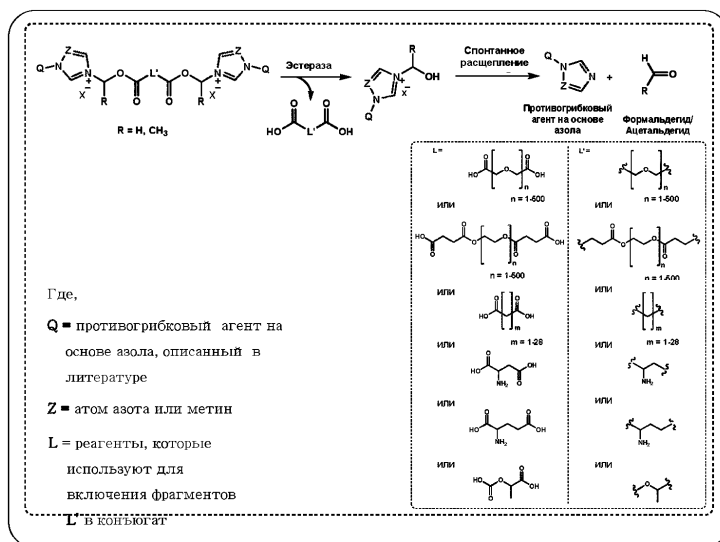
Фиг. 6В



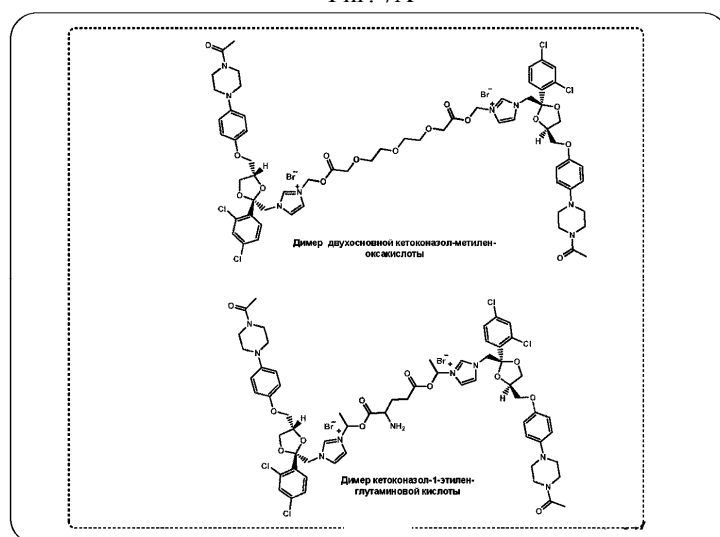
Фиг. 6С



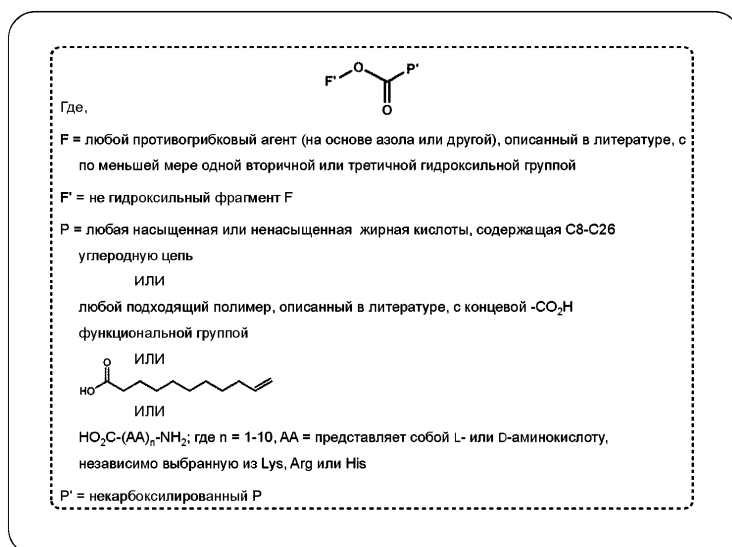
Фиг. 6D



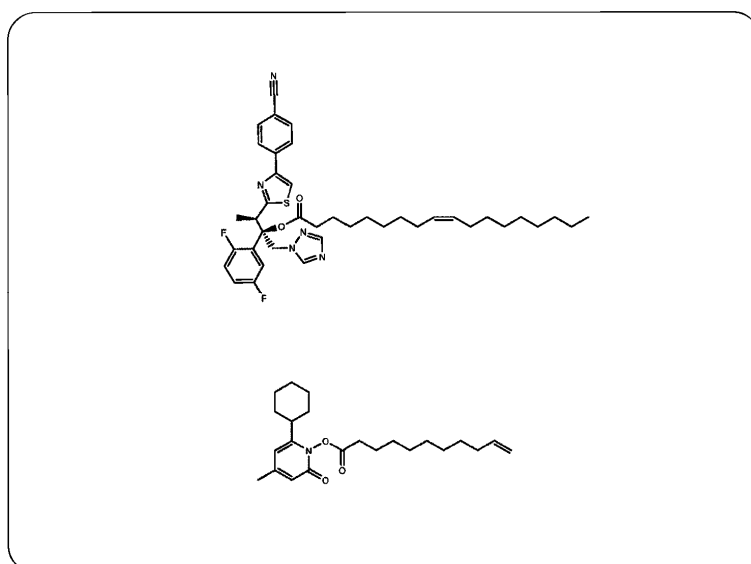
Фиг. 7A



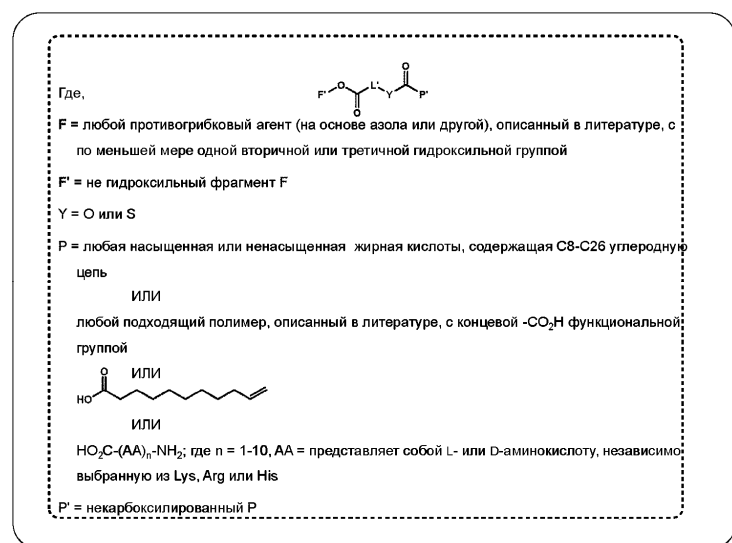
Фиг. 7B



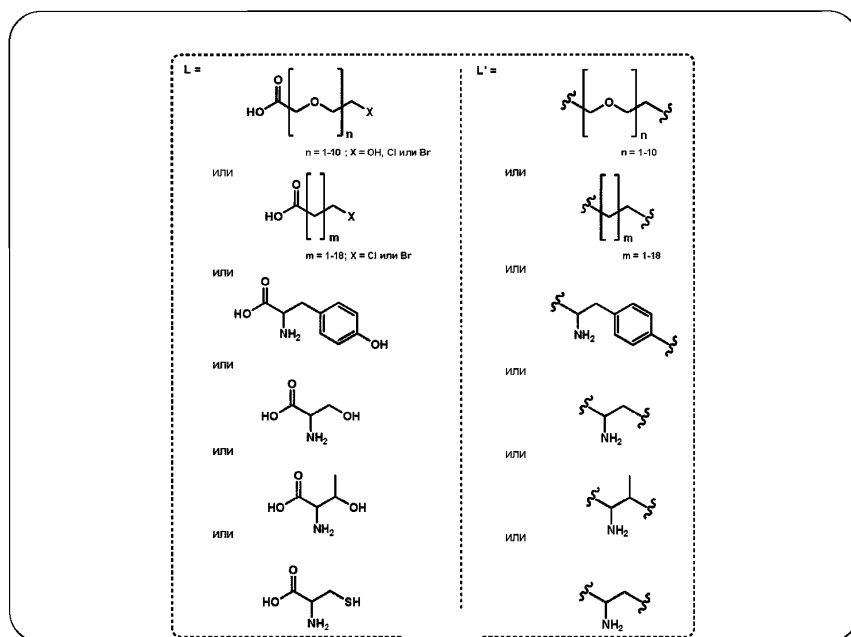
Фиг. 8А



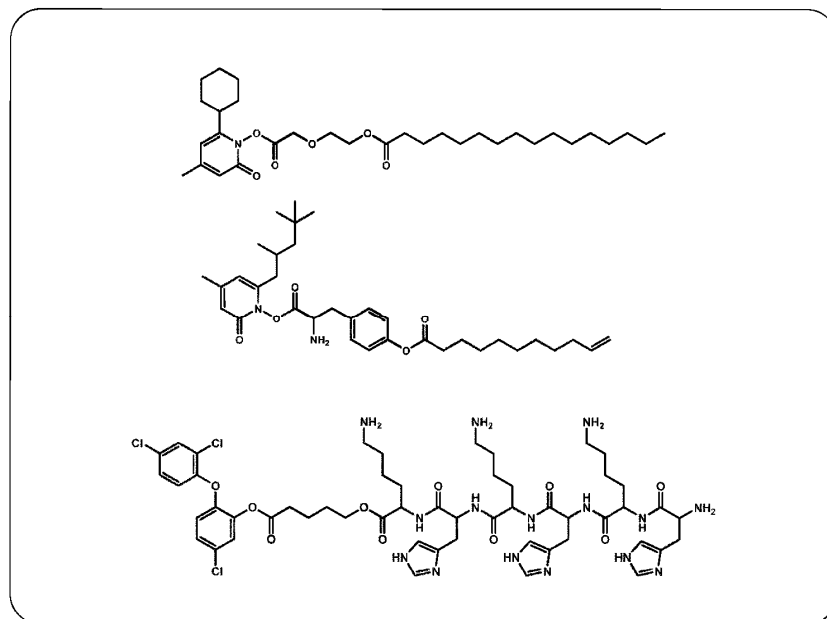
Фиг. 8В



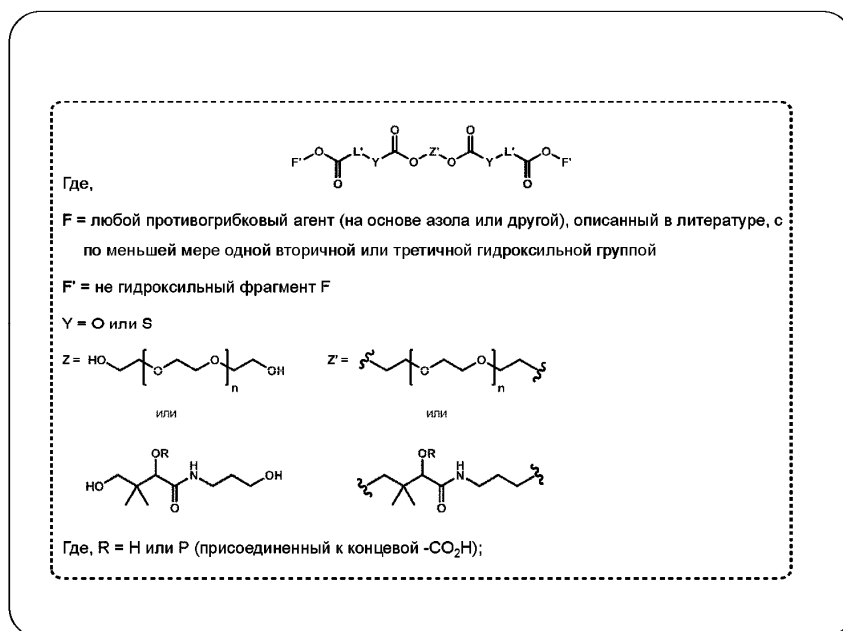
Фиг. 9А



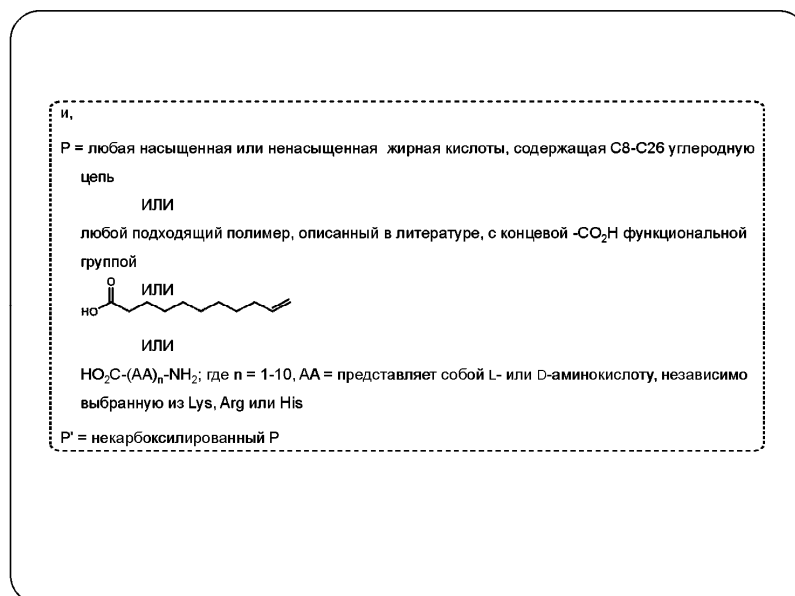
Фиг. 9А (продолжение)



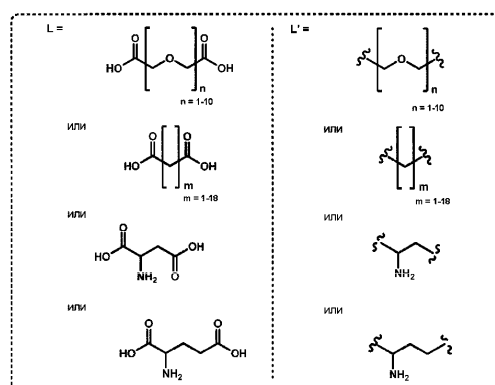
Фиг. 9В



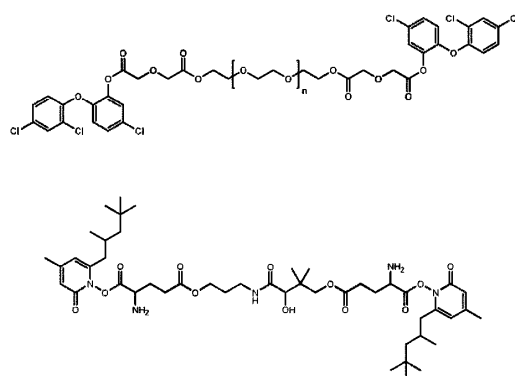
Фиг. 10А



Фиг. 10А (продолжение)

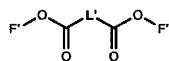


Фиг. 10А (продолжение)



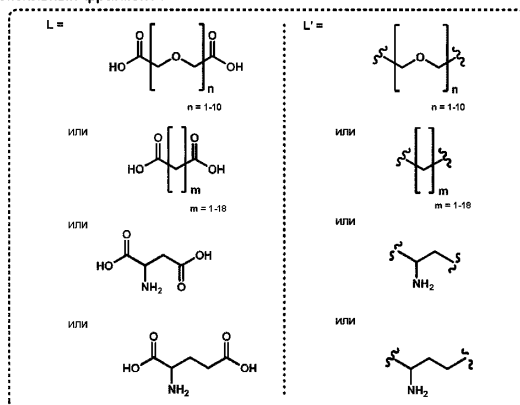
Фиг. 10В

Где,

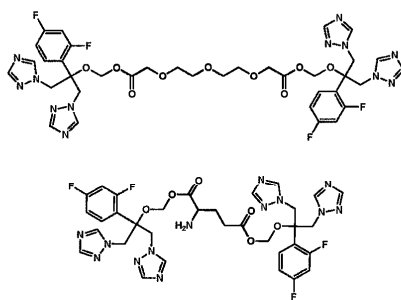


F = любой противогрибковый агент (на основе азола или другой), описанный в литературе, с по меньшей мере одной вторичной или третичной гидроксильной группой

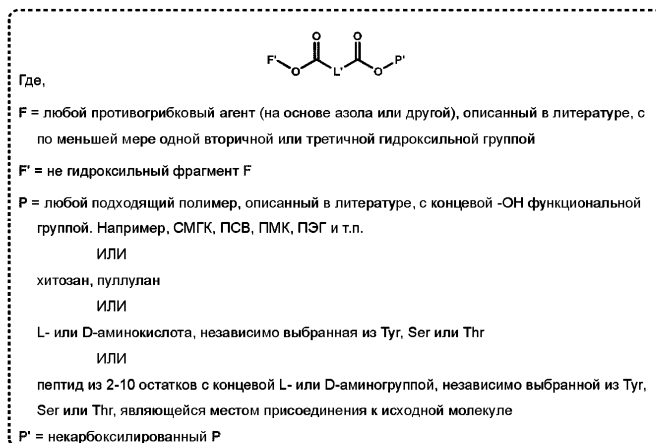
F' = не гидроксильный фрагмент F



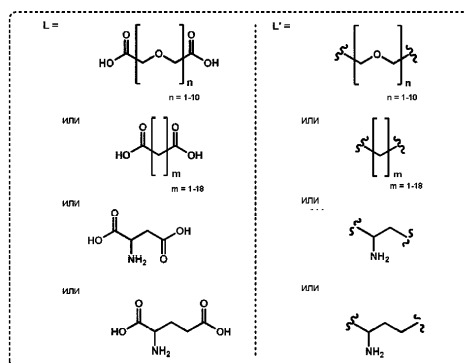
Фиг. 11А



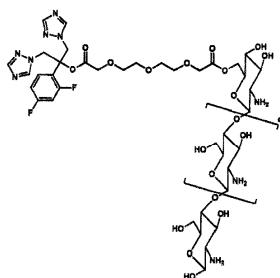
Фиг. 11В



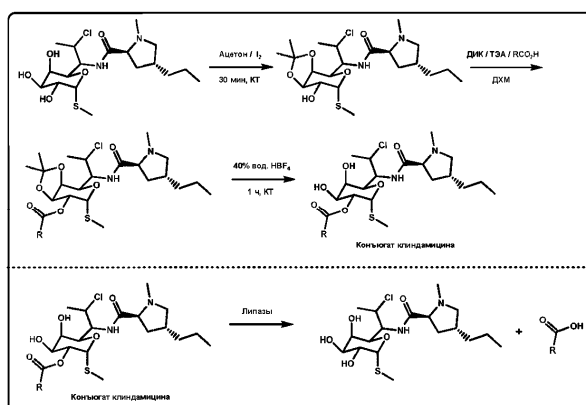
Фиг. 12А



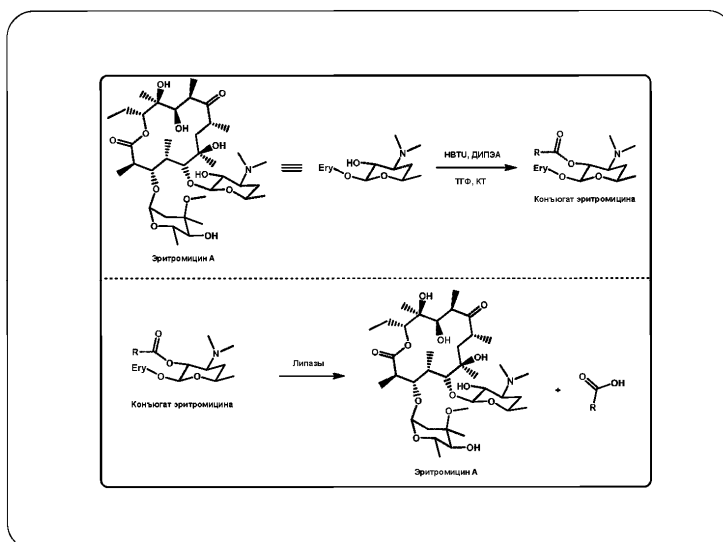
Фиг. 12А (продолжение)



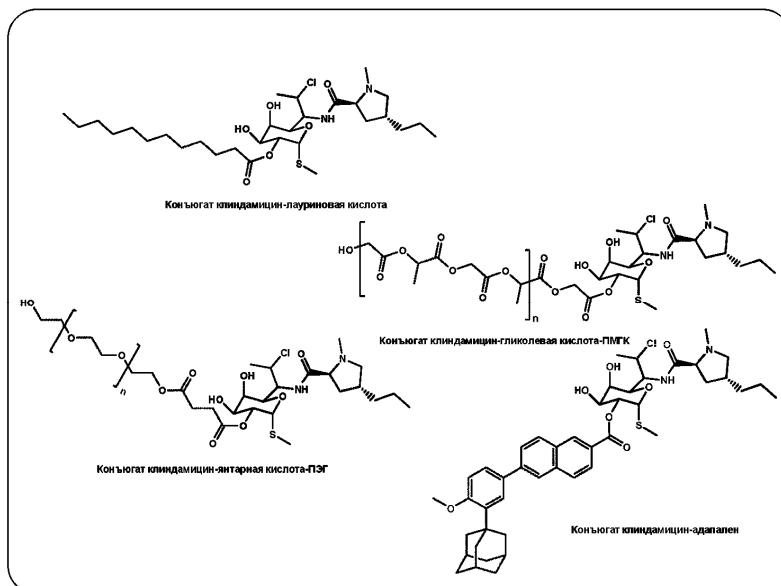
Фиг. 12В



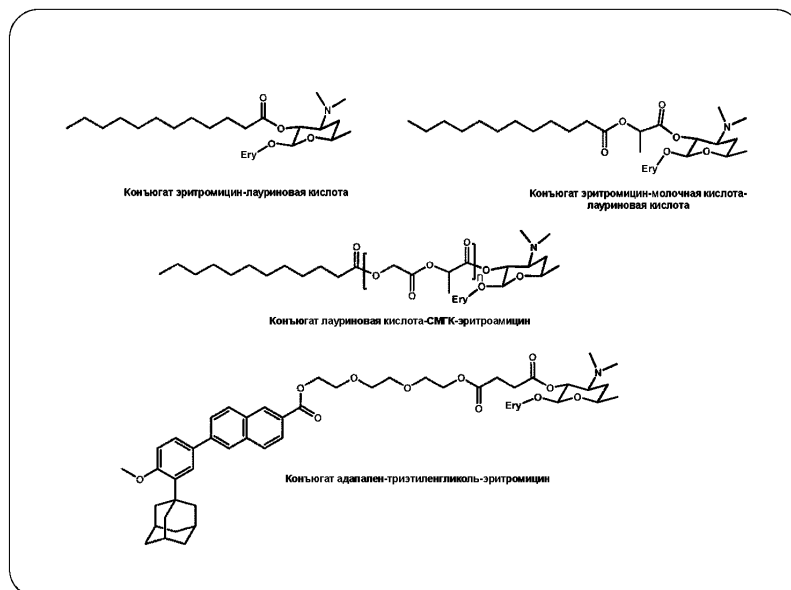
Фиг. 13



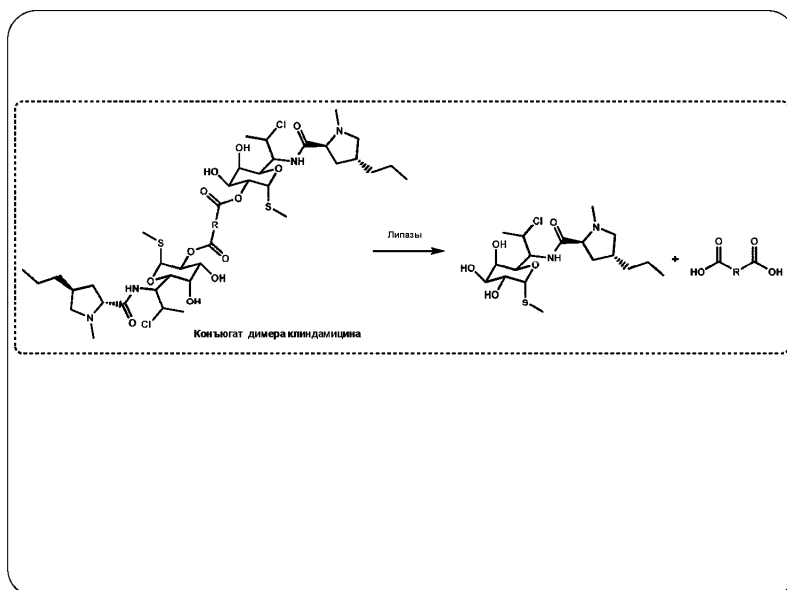
Фиг. 14



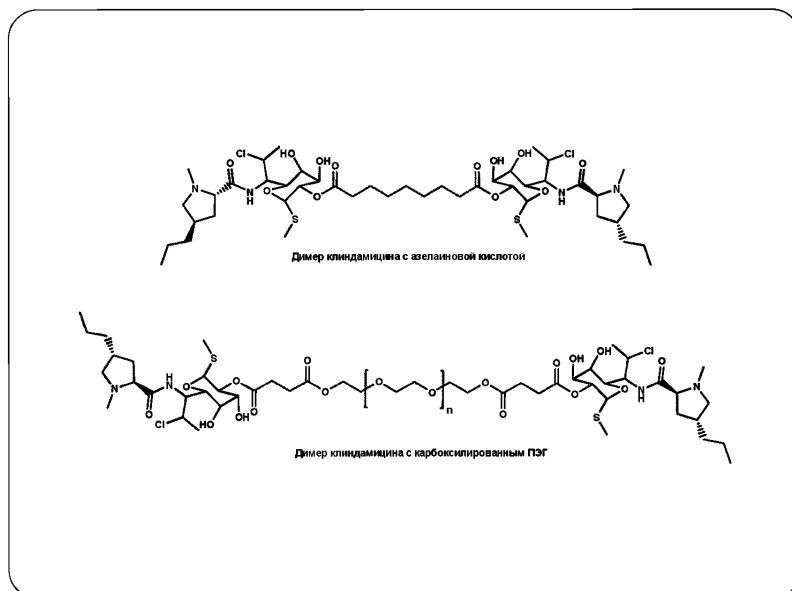
Фиг. 15



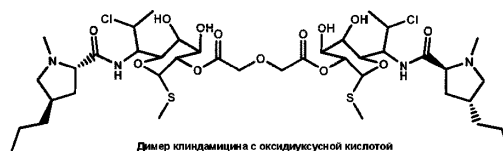
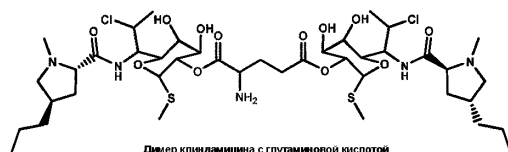
Фиг. 16



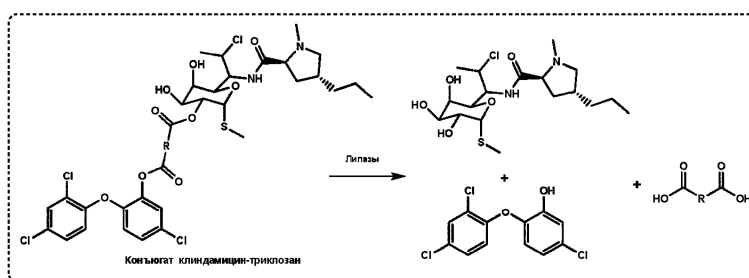
Фиг. 17



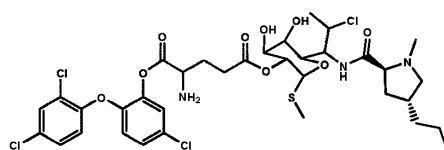
Фиг. 18



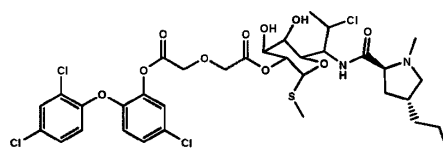
Фиг. 19



Фиг. 20



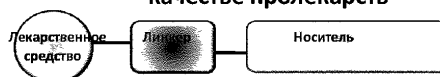
Клиндамицин-трихозан с глутаминовой кислотой



Клиндамицин-трихозан с оксидикусской кислотой

Фиг. 21

Конъюгаты противогрибковый агент-носитель в качестве пролекарств

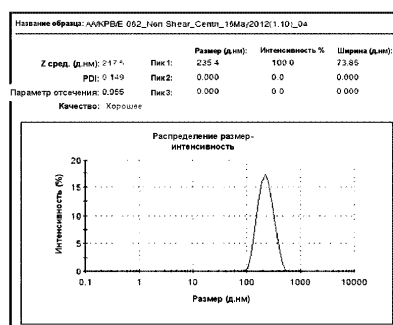


Лекарственное средство - Противогрибковый агент, более конкретно, агент против перхоти (в том числе, агенты на основе азола, гидроксильные противогрибковые агенты и другие)

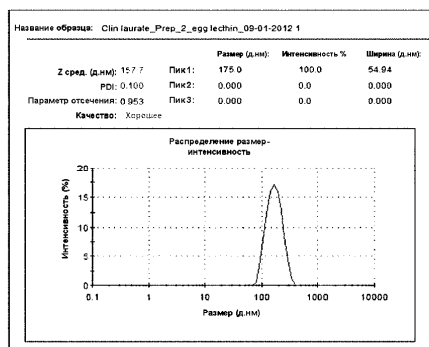
Линкер – Спонтанно расщепляемый или легко расщепляемый под действием липаз, секретируемых *Malassezia*

Носитель – Различные жирные кислоты, поверхностно-активные вещества, полимеры и т.п., позволяющие получить пролекарство в форме наночастиц

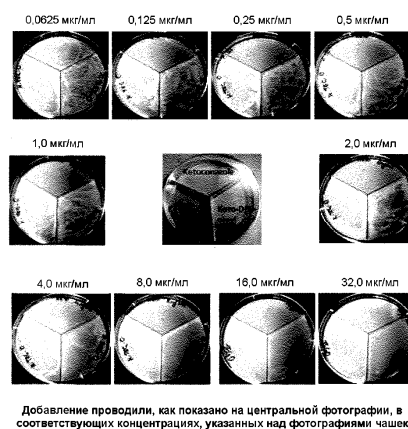
Фиг. 22



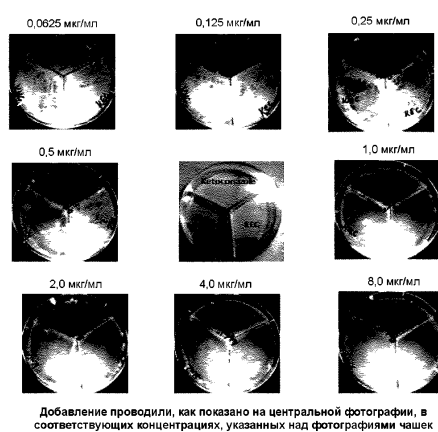
Фиг. 23



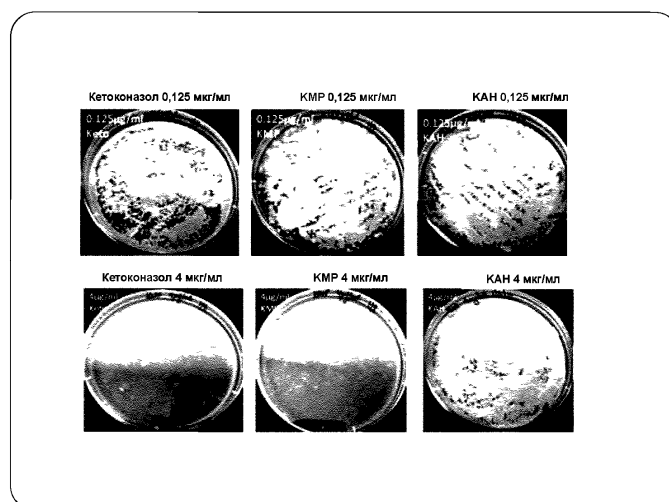
ФИГ. 24



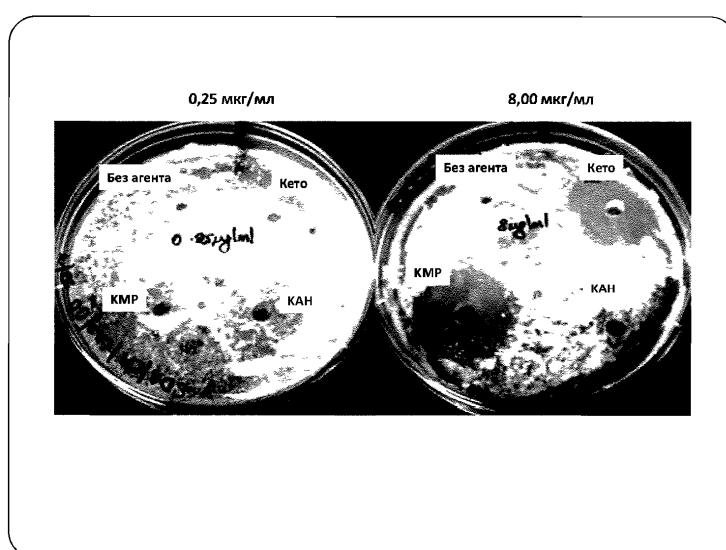
Фиг. 25



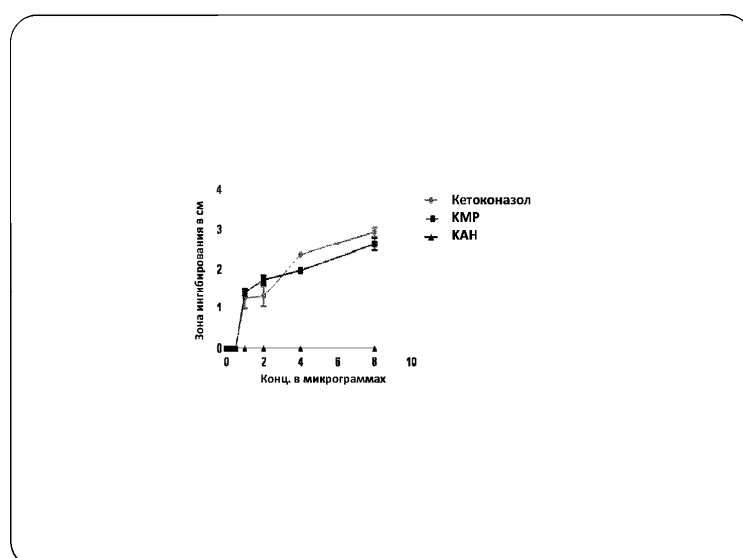
ФИГ. 26



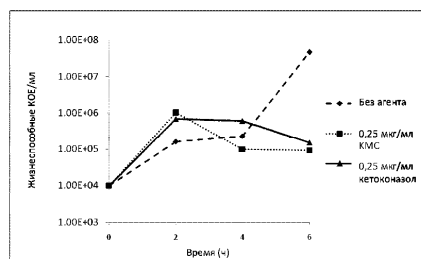
Фиг. 27



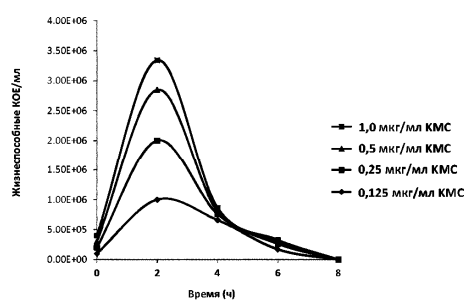
Фиг. 28



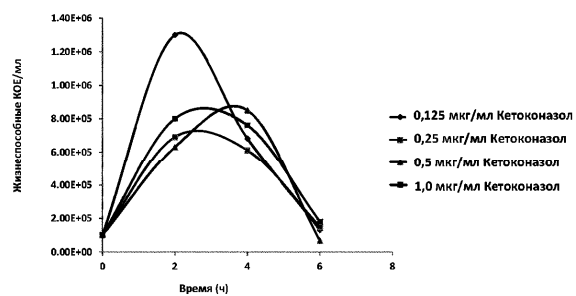
Фиг. 29



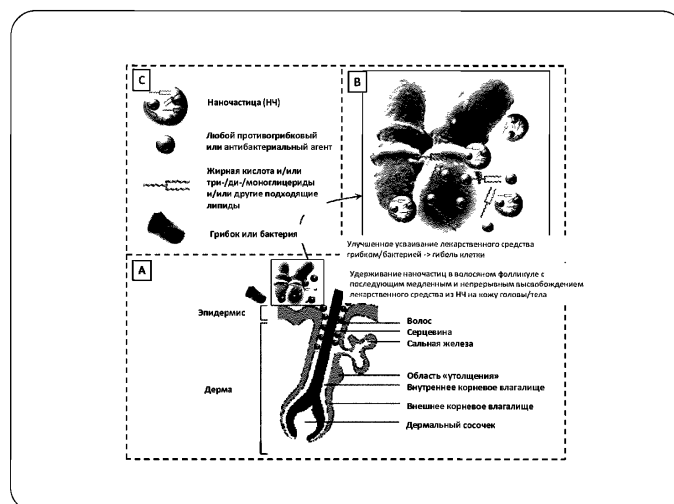
Фиг. 30



Фиг. 31А



Фиг. 31В



Фиг. 32

