

Syntéza akceleračních transdermálních permeací na bázi derivátů piperidinkarboxylových kyselin II.

Michal Kořínek

Vedoucí diplomové práce: Doc. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc.

Akcelerační transdermální permeace jsou látky usnadňující průnik léčiva přes kůži. Reversibilně ovlivňují stratum corneum, vnější ochrannou vrstvu epidermis. Předlohou látkou pro syntézu byla vysoce účinná látka transkarbam 12. Cílem bylo zjistit vliv cyklizace molekuly na jeho akcelerační aktivitu.

Byly syntetizovány tyto deriváty esterů piperidin-4-karboxylové kyseliny:

- 4-(decyloxykarbonyl)piperidinium-bromid
- 4-(dodecyloxykarbonyl)piperidinium-bromid
- decylester kyseliny 1-acetyl-piperidin-4-karboxylové
- dodecylester kyseliny 1-acetyl-piperidin-4-karboxylové
- 4-(decyloxykarbonyl)piperidinium-4-(decyloxykarbonyl)piperidin-1-karbamat
- 4-(dodecyloxykarbonyl)piperidinium-4-(dodecyloxykarbonyl)piperidin-1-karbamat

Tyto dříve nepopsané látky byly charakterizovány spektrálními metodami.

Hodnocení akcelerační aktivity připravených sloučenin bylo provedeno *in vitro* testy na prasečí kůži v modifikované Franzově difúzní cele za použití theofylinu jako modelového permeantu. Množství theofylinu bylo stanoveno metodou HPLC s UV detekcí.

Z výsledků vyplývá výrazná akcelerační aktivita nejen solí karbamových kyselin, ale i *N*-acetyl-derivátů odvozených od esterů piperidin-4-karboxylové kyseliny. Jejich aktivita je na úrovni transkarbamu 12. Decylestery připravených látek jsou účinnější než dodecylestery. Byla potvrzena nezastupitelná role karbamátové aniontu při interakci s lipidy stratum corneum. Ovšem zároveň vysoká akcelerační aktivita *N*-acetylovaných derivátů dokazuje důležitost zachování základní struktury amfifilního enhanceru s odpovídající vzdáleností mezi dusíkem a karbonylem polární hlavy, esterovou vazbou a vhodnou délkou hydrofobního řetězce.

Ze studie vyplývá, že rigidní analogy účinných flexibilních akceleračních transdermálních permeací neztrácí aktivitu.