

Abstrakt

Permeační akceleranty slouží k usnadnění prostupu léčiv přes kůži do systémové cirkulace či přilehlých tkání. Tato doktorská práce přímo navazuje na výsledky předchozích studií naší pracovní skupiny a věnuje se potenciálním permeačním akceleračním dvěma odlišnými chemickými skupinami: derivátům dikarboxylových kyselin a Transkarbamu 12 a jeho analogům. Hlavním cílem bylo studovat vztahy mezi strukturou a účinkem těchto akceleračních a přispět k objasnění mechanismu jejich účinku.

Nejprve jsem se zabýval studiem strukturních vztahů u derivátů dikarboxylových kyselin. Připravil jsem sérii látek odvozených od kyseliny maleinové, fumarové, jantarové, (2*R*,3*R*)-vinné a *meso*-vinné. Schopnost těchto sloučenin urychlit vstup modelového léčiva theofylinu přes prasečí kůži plně tloušťky byla studována pomocí *in vitro* permeačních experimentů ve Franzových difuzních celách. Bylo zjištěno, že jednořetězcové amfifilní molekuly jsou mnohem účinnějšími akceleračními než odpovídající dvouřetězcové sloučeniny. Nejaktivnější látka celé série – monododecylester kyseliny maleinové (derivát s *cis*-dvojnou vazbou), vykázal významně větší schopnost urychlit vstup theofylinu přes kůži v porovnání s příslušným *trans*-derivátem. Dále bylo zjištěno, že aktivita látek s jednoduchou vazbou (derivátů kyseliny jantarové) je silně závislá na donorovém médiu. U diastereoizomerních sloučenin odvozených od kyselin (2*R*,3*R*)-vinné a *meso*-vinné nebyl v této práci pozorován významný rozdíl v urychlovacích schopnostech.

Druhá část mé práce je věnována Transkarbamu 12, což je vysoce účinný, širokospektrý, netoxický a nedráždivý permeační akcelerační. Z chemického hlediska jde o dvouřetězcový amonium-karbamát vznikající reakcí dodecylesteru 6-aminohexanové kyseliny s oxidem uhličitým. Nejprve byla připravena série izomerů Transkarbamu 12. Zjistili jsme, že aktivita těchto sloučenin je přímo závislá na poloze esterové skupiny v molekule. Dále jsme vyslovili hypotézu, že mechanismus účinku transkarbamů je pravděpodobně duální. Část jejich aktivity je spjatá se solí karbámové kyseliny a/nebo s jejím rozkladem v mírně kyselém prostředí stratum corneum za uvolnění oxidu uhličitého. Překvapivě jsme však zjistili, že vzniklé amonium-chloridy mají vlastní urychlovací schopnost a přispívají tak k celkové aktivitě transkarbamů. Dále byly popsány závislosti účinku Transkarbamu 12 na pH donorového média, které byly v souladu s touto hypotézou. Na základě jeho vlivu na permeaci dvou rozdílných léčiv a elektrickou impedanci kůže jsme zjistili, že Transkarbam 12 ovlivňuje několik rozdílných cest léčiva přes stratum corneum. Tyto poznatky budou v budoucnu využity k cílenému návrhu nových účinnějších akceleračních transdermálních permeačních léčiv.