

SOUHRN

Mezi úkoly řešené dlouhodobě na Katedře anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy patří mimo jiné také syntéza a testování účinnosti látek s potenciální aktivitou akceleračních transdermálních permeací. V posledním desetiletí zde byly připraveny estery kyseliny 6-aminohexanové a jejich analogy s vysokou akcelerační účinností. V současnosti jsou hledány bližší vztahy mezi jejich strukturou a účinkem. Příspěvkem k této problematice je i tato práce, která se týká hledání mechanismu účinku jednoho z nejúčinnějších připravených derivátů, transkarbamů 12 (T12).

Akceleranty transdermální permeace jsou látky usnadňující vstup léčiva přes kůži. Jejich možné mechanismy účinku zahrnují narušení uspořádané struktury stratum corneum, zvýšení rozpustnosti léčiva ve vehikulu nebo zvýšení jeho rozdělování do stratum corneum. Přesný mechanismus většinou není znám.

T12 je sůl karbamové kyseliny odvozená od dvou molekul dodecylesteru kyseliny 6-aminohexanové. V mírně kyselém prostředí (jaké se nachází například ve stratum corneum, jeho místě účinku) se snadno rozkládá za uvolnění CO_2 a volného aminoesteru. S cílem zjistit, zda tato schopnost souvisí s vysokou aktivitou, byla připravena série látek s CO_2 kovalentně vázaným v polární hlavě (estery kyseliny uhličitě, karbamové a šťavelové). Jejich aktivita byla ve srovnání s předlohou T12 zanedbatelná.

Dále byla připravena série analogů se symetrickým methylovým nebo ethylovým rozvětvením v koncové části lipofilních řetězců se záměrem zvýšit akcelerační aktivitu. Zavedení methylového rozvětvení aktivitu nezměnilo, ethylové ji mírně snížilo. Rozvětvení v koncové části molekuly tedy patrně snížilo schopnost akceleračního začlenit se mezi lipidy stratum corneum.

U T12 byla také studována jeho schopnost uvolnit CO_2 v mírně kyselém prostředí a to dvěma metodami. Pomocí IČ spektroskopie jeho směsi s kyselinou palmitovou nebo s lipidy extrahovanými ze stratum corneum (obsahují cca 10 % mastných kyselin) byla popsána pravděpodobná interakce vedoucí k rozkladu molekuly za uvolnění CO_2 . Thermogravimetrická analýza podobné směsi vedla k závěru, že mírně kyselé prostředí urychluje tento rozklad ve srovnání s rozkladem vyvolaným pouze zvýšenou teplotou.

Teorie o specifickém mechanismu účinku T12 byla podpořena také zjištěním, že tento akcelerační nemá významný vliv na rozpustnost modelového léčiva ve vehikulu ani na jeho rozdělování z vehikulu do stratum corneum.

Závěrem lze říct, že mechanismus účinku T12 se odvíjí z jedinečné struktury jeho polární hlavy tvořené solí karbamové kyseliny, která má schopnost se v mírně kyselém prostředí stratum corneum rozkládat za uvolnění CO_2 . Rozpad nejspíš vede ke konformačním změnám v molekule T12. Tyto změny společně s uvolněným CO_2 velmi pravděpodobně narušují uspořádanou strukturu lipidů SC a tím usnadňují průchod léčiva kůží. Mechanismus účinku tohoto typu nebyl dosud v literatuře popsán.