

ABSTRAKT

Acyklické nukleosidfosfonáty (ANP) jsou látky patřící do skupiny širokospektrých antivirotik s vysokým účinkem na herpes-, hepadna- a retroviry. Vykazují také rozsáhlou cytostatickou, antiparasitickou a imunomodulační aktivitu. Transdermální aplikací těchto látek se nabízí atraktivní a výhodná cesta podání, která je ovšem limitována polárním charakterem sloučenin, zejména jejich fosfonátovou skupinou.

Cílem práce bylo studovat možnosti transdermální i dermální aplikace látek ze série 2,6-diaminopurinu, konkrétně (*R*)-PMPDAP a (*S*)-PMPDAP, (*S*)-HPMPDAP, 8-aza-(*S*)-HPMPDAP, cyklického (*S*)-HPMPDAP a dále lipofilních proléčiv hexadecyloxypropyl (HDP) esterů (*R*)-HDP-PMPDAP a (*S*)-HDP-HPMPDAP. Schopnost ANP procházet samostatně kůží je však velmi nízká. Z tohoto důvodu jsme studovali také vliv permeačního akceleraantu dodecylesteru kyseliny 6-(dimethylamino)hexanové (DDAK) na prostup těchto látek přes i do kůže. Hodnocení bylo prováděno *in vitro* za použití Franzových difúzních cel a vzorků lidské kůže.

Výsledky práce potvrdily, že ANP (60 mM v 60 % propylenglykolu) procházejí v malém množství kůží (flux 0,53–1,40 nmol/cm²/h), kromě lipofilních proléčiv (*R*)-HDP-PMPDAP a (*S*)-HDP-HPMPDAP, které jsme v akceptorové fázi vůbec nedetekovali. Nepozorovali jsme žádný rozdíl mezi (*R*) a (*S*) enantiomery.

1 % DDAK urychluje prostup ANP kůží 16-31krát, nemá však vliv na permeaci lipofilních proléčiv esterového typu (*R*)-HDP-PMPDAP a (*S*)-HDP-HPMPDAP.

Co se týče topického podání, nejvyšší koncentrace léčiv byla ve stratum corneum, kde dosahovala mM hodnot, v epidermis a dermis byly koncentrace v desítkách až stovkách μM. I v případě dermální aplikace zvyšuje permeační akceleraant DDAK koncentraci léčiv v epidermis více než 5,5krát. HDP estery dosáhly poměrně vysokých koncentrací v epidermis i dermis.

Spojením vysoce biologicky účinných látek a syntetického permeačního akceleraantu DDAK lze transdermálním podáním dosáhnout žádoucích koncentrací léčiv v systémové cirkulaci. Naopak využití lipofilních proléčiv je výhodné pro topické podání, protože vede ke kumulaci těchto látek v kůži bez systémové absorpce.