

# Abstrakt

Ondřej Kučera

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Syntéza a studium derivátů 6-((7-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-yl)amino)hexanové kyseliny jako akceleraantů transdermální permeace léčiv

Akceleraanty transdermální permeace se používají ke zvýšení absorpce léčiv skrz kůži, zejména stratum corneum – nejsvrchnější vrstvu kůže. Mechanismus jejich účinku není zcela objasněn. Dá se však říci, že většina neaktivnějších akceleraantů má amfifilní strukturu. V této práci jsme připravili a studovali fluorescenčně značené permeační akceleraanty. Fluorescenční značka NBD (4-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol) je poměrně hydrofilní, a proto jsme ji použili jako hydrofilní hlavu námi navrženého potenciálního akceleraantu. Jako předloha nám sloužil dodecyl-6-(dimethylamino)hexanoát (DDAK). Takovýto akceleraant by nám mohl pomoci objasnit více o mechanismu účinku, protože umožní stanovit nebo i zobrazit, do jakých tkání mohou tyto látky pronikat.

Připravili jsme tři estery 6-((7-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-yl)amino)hexanové kyseliny (NBD-kyseliny) s alkyly o délce osmi, deseti a dvanácti uhlíků. Kyselina 6-aminokapronová reagovala s 4-chlor-NBD za vzniku NBD-kyseliny, a poté se sérií alkoholů, abychom dostali různé délky alkylových řetězců. Tyto estery jsme aplikovali na lidskou kůži ve Franzových difusních celách za použití dvou modelových léčiv (teofylinu a hydrokortisonu) ve dvou různých médiích. Měřili jsme množství léčiv a akceleraantů, které pronikly kůží v závislosti na čase pro výpočet fluxu, stejně jako koncentrace těchto látek v kůži samotné.

Zjistili jsme, že permeace léčiv byla urychlená dvakrát až šestkrát (v závislosti na léčivu a donorovém mediu) v přítomnosti 1% akceleraantu ve srovnání s kontrolou (pouze léčivo bez akceleraantu), či ve srovnání s léčivem v kombinaci s 1% NBD-kyselinou. Po skončení experimentu jsme zjistili významnou kumulaci akceleraantu a NBD-kyseliny v epidermis i dermis. Vzhledem k obsahu NBD-kyseliny i ve vzorcích kůže, na kterou byly aplikovány estery, jsme pozorovali i významnou hydrolyzu esterů v kůži.