Chem. Listy 93, 107 - 119 (1999)

AKCELERANTY TRANSDERMÁLNÍ PENETRACE

ALEXANDR HRABÁLEK, PAVEL DOLEŽAL, ZDENKA ŠKLUBALOVÁ, OLDŘICH FARSA A ALEŠ KREBS

Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: hrabalek@faf.cuni.cz

Došlo dne 28.V. 1998

Obsah

1. Úvod
2. Transport xenobiotika přes kůži
3. Přehled používaných akcelerantů transdermální penetrace
4. Závěr

1. Úvod

Akceleranty transdermální penetrace jsou poměrně novou skupinou farmaceutických pomocných látek. Slouží k usnadnění hluboké permeace léčiv přes kůži do přilehlých tkání, nebo k systémovému podání léčiv po jejich přechodu přes kůži do krevního či lymfatického oběhu.

Transdermální aplikace je vzhledem ke značným bariérovým vlastnostem nepoškozené, intaktní kůže pro většinu léčiv poměrně obtížná. Ačkoliv pokusy o její terapeutické využití, například za použití látek lokálně dráždivých a místně prokrvujících, jsou známé již několik desítek let, teprve koncem 70. let, s nástupem poznatků z oblasti urychlovačů transdermální penetrace, začal být tento problém do značné míry zvládnutelný.

Nabízí se otázka, proč vůbec existuje snaha podávat léčiva transdermálně, když jsou k dispozici cesty jiné, přirozenější, nepoměrně jednodušší a dobře zvládnuté? Je tomu tak proto, že i nejběžnější způsob podání léčiv perorální cestou v sobě skrývá některá úskalí. K nim patří například nestandardnost vstřebávání léčiv z trávicího traktu (GIT) způsobená jeho proměnlivou momentální náplní, projevy dráždění sliznic trávicího traktu léčivem, nebo změnami GIT v důsledku probíhajícího patologického procesu. Situaci komplikuje také skutečnost, že po vstřebání z GIT procházejí léčiva nejdříve játry, v nichž dochází k metabolizaci většiny látek. Vážnou komplikací se může stát také nemožnost (po určité době od perorální aplikace) rychle ukončit převod léčiva do systémového oběhu v případě potřeby, např. při předávkování, alergické nebo jiné nežádoucí reakci. Další komplikací pak může být vlastní nutnost polykat, která u některých pacientů představuje závažný problém.

Parenterální aplikace je naproti tomu náročná na vybavení. Navíc, s výjimkou autoaplikace inzulínů, musí být prováděna kvalifikovaným zdravotnickým personálem. Téměř vždy traumatizuje pacienty, zejména dětské, protože často bývá bolestivá nejen při vlastním provedení vpichu, ale v souvislosti s tvorbou depot léčiva v místě aplikace bolest někdy i dlouhou dobu přetrvává.

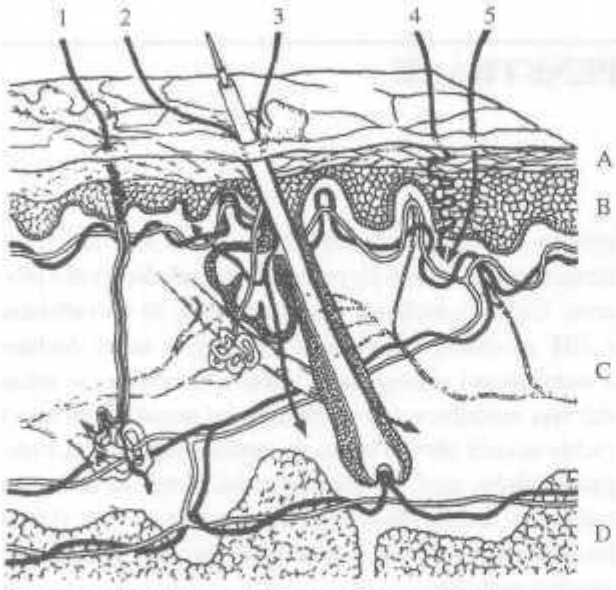
Také ostatní aplikační způsoby mají svoje nevýhody. V tomto kontextu tudíž transdermální podání léčiv významně rozšiřuje možnosti terapie nejrůznějších chorob.

2. Transport xenobiotika přes kůži

Mluvíme-li o transdermálním podání léčiv, je nutné zmínit se o stavbě kůže a možných cestách přechodu látek přes kůži. Na schematizovaném průřezu kůží[1] (obr. 1) je znázorněno celkem pět možných cest průniku (penetrace) léčiva do kůže a průchodu přes její struktury (permeace) do cévního řečiště.

V zásadě existuje několik rozdílných způsobů urychlení průchodu léčiva přes kůži. V současné době je běžné využití keratoplastik (močovina, salicylová kyselina), lokálního prokrvení kůže (deriváty kyseliny nikotinové), aplikace pomocí náplastí a nepropustných bandáží, optimalizace koncentračního spádu difuzibilní formy léčiva, malých inkluzních útvarů s obsahem léčiv (lipozómy, apod.) a tvorba lipofilních solí či lipofilních proléčiv.

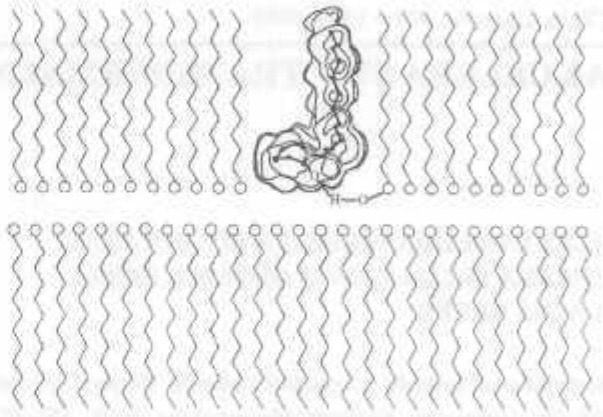
Urychlovače, neboli akceleranty transdermální penetrace, představují další alternativu. Jejich úkolem je reverzibilně snížit bariérové vlastnosti kůže a umožnit průnik



Obr. 1. **Schematický řez kůží;** A - stratum corneum; B - živá epidermis; C - dermis; D - podkožní tuk; 1 - cesta potní žlázkou; 2 - cesta mazovou žlázkou; 3 - transfolikulární cesta; 4 - intercelulární cesta; 5 - transcelulární cesta

léčiva přes kůži v předem odhadnutelném množství a čase, což znamená kvalitativní posun ve srovnání se zmíněnými keratoplastiky či derivancii. Proto se akceleranty penetrace brzy staly bouřlivě se rozvíjející skupinou látek, která nachází využití při tvorbě topických a transdermálních léčivých přípravků. Na jejich vlastnosti jsou kladeny vysoké nároky. Stejně jako ostatní pomocné farmaceutické látky musí být nedráždivé, netoxické a nealergizující a nesmějí mít vlastní farmakologickou aktivitu. Nástup jejich akceleračního účinku by měl být navíc rychlý, po odstranění léčivého přípravku musí dojít k rychlé obnově bariérových vlastností kůže, urychlení přestupu léčiva musí být pouze jednosměrné. Ideální akcelerant pak samozřejmě musí být kompatibilní s léčivy a ostatními součástmi léčivého přípravku, v neposlední řadě by také měl být levný. Všechny dosud používané akceleranty uvedeným požadavkům vyhovují jen částečně. Je ostatně pravděpodobné, že látka, která by v úplnosti vyhověla všem zmíněným požadavkům, bude jen těžko nalezena.

Mechanismus účinku akcelerantů není v současné době spolehlivě objasněn. Vzhledem k tomu, že se jedná o chemicky nejednotnou a velmi různorodou skupinu látek, je působení urychlovačů pravděpodobně založeno na jejich nespecifických interakcích se strukturami kůže. Soudí se, že mechanismus účinku akcelerantů spočívá v jednom ze tří následujících efektů, popřípadě v jejich kombinaci:



Obr. 2. **Mechanismus účinku Azonu**

a) účinkem akcelerantu dochází k rozrušení organizované struktury lipidů v intercelulárních prostorech kůže, zejména její povrchové, rohové vrstvy (stratum corneum),

b) akcelerant interaguje s intracelulárními proteiny kůže,

c) akcelerant optimalizuje hodnotu rozdělovacího koeficientu léčiva mezi léčivým přípravkem a kožními membránami.

Působení akcelerantů na stratum corneum shrnul Barry[2] již v roce 1987 do těchto základních bodů:

a) všechny urychlovače transdermální penetrace desintegrují lipidové vrstvy kůže a zvyšují tak jejich fluiditu. Méně rigidní struktura kůže je pak pro léčiva propustnější,

b) některé akceleranty interagují s intracelulárními proteiny stratum corneum, především s α-keratinem. Nabotnalými buňkami potom polární léčiva procházejí lépe,

c) difuzní odpor rohové vrstvy je do značné míry ovlivněn její hydratací. V hydratované kůži jsou mezibuněčné prostory méně viskózní, voda kompetuje na vazebných místech membrán a jejich difuzní odpor klesá.

Některé urychlovače se akumulují jak v intercelulárních, tak v intracelulárních prostorech kůže, přičemž opět působí jedním z výše uvedených mechanismů. V současné době převažuje názor, že cesta intercelulární je snadnější a pro většinu léčiv významnější, než komplikovanější cesta intracelulární. Opět je diskutován i význam cesty transfolikulární.

Jedním z prvních moderních a dnes již nejlépe prostudovaných akcelerantů je Azon (N-dodecylazacykloheptan-2-on). Nejnovější názor na mechanismus jeho účinku vychází z poznatku, že jeho stabilní konformace typu „soup spoon" se zakotvuje vodíkovými můstky na vnější, polární straně lipidické dvojvrstvy intercelulárních prostorů, a to takovým způsobem, že příslušný alkyl směřuje dovnitř (obr. 2) a činí tak tuto dvojvrstvu více hydrofilní a méně

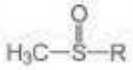
viskózní[3]. Proto Azon usnadňuje penetraci polárních i nepolárních látek.

3. Přehled používaných akcelerantů transdermální penetrace

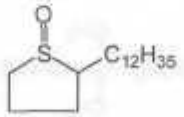
Akceleranty transdermální penetrace jsou skupinou chemicky velmi nejednotnou. Přesto lze vysledovat v jejich strukturách jednotící strukturní prvky. Látky s vlastnostmi akcelerantů transdermální penetrace velmi často obsahují fragment základních přirozených hydratačních faktorů, fyziologicky přítomných v kůži. Nejjednodušší částí vysledovatelnou v akceleračně účinných látkách je fragment X-CO-N=, kde X je $-CH_2-$, $-NH_2$, -NH-, přičemž by v molekule měl být vždy přítomen dlouhý alkylový či alkenylový (nejčastěji C_8 až C_{20}), přímý nebo rozvětvený řetězec, ve kterém mohou existovat další izosterní obměny.

3.1. Alkylsulfoxidy

Jedná se o látky vesměs výborně mísitelné s vodou, které jsou vynikajícími rozpouštědly léčiv. Nejznámější z této skupiny je dimethylsulfoxid, který byl donedávna jedním z nejpoužívanějších akcelerantů v pokusech *in vitro*. Mechanismus jeho akceleračního účinku spočívá v tom, že díky své polaritě interaguje s hydrofilními skupinami lipidů a vytváří s nimi vodíkové vazby. Tím vytěsňuje z vazby vodu, vytváří okolo těchto skupin solvatační obal a rozvolňuje tak organizované vrstvy lipidů v intercelulárním prostoru[4]. Rozšíření hydrofilní oblasti v tomto prostoru pak usnadňuje průnik hlavně hydrofilním látkám. Další možný mechanismus urychlení transdermálního průniku těmito látkami spočívá ve značné rozpouštěcí schopnosti sulfoxidů, spojené s možnou tvorbou dep léčiv v kůži. V poslední době se od používání dimethylsulfoxidu upouští pro jeho vlastní farmakologické účinky[5]. Navíc je v organismu metabolizován na dimethylsulfid, který vydechován působí nepříjemně na okolí. Z tohoto důvodu byly připraveny alkylmethylsulfoxidy (/), kde R je přímý, nerozvětvený alkyl. Testováním homologické řady alkylmethylsulfoxidů bylo zjištěno, že nejvýraznější urychlovací efekt na hydrofilní a ionizovaná léčiva vykazuje decylmeťhylsulfoxid[6] (/, R = decyl-). Zajímavou strukturní obměnu představují cyklické sulfoxidy, z nichž jako zástupce je možné uvést 2-dodecylthiolan-1-oxid[7] *(II)*, použitý při topické aplikaci indomethacinu.



I



II

3.2. Alkoholy

Alkoholy splňují jednu z podmínek, kterým obvykle mají akceleranty transdermální penetrace vyhovovat. Jsou totiž výbornými rozpouštědly léčiv. Pro tuto vlastnost jsou často součástmi topických lékových forem. Zároveň je však těžké v konkrétních případech rozhodnout, zda je alkohol v léčivém přípravku přítomen pro svoji funkci rozpouštědla, kosolvens, akcelerantu či koakcelerantu. Alkoholy se často používají ve směsích s dalšími alkoholy či jinými akceleranty, hlavně ze skupiny mastných kyselin a jejich esterů.

Akcelerační efekt ethanolu je pro léčiva nejvyšší při koncentracích mezi 40 až 60 procenty[8]. Mechanismus jeho účinku spočívá pravděpodobně v delipidizaci kůže[9]. Vysoké koncentrace ethanolu pak denaturují bílkoviny a kůže se stává porézní membránou[10].

V případě ostatních alkoholů se zde jako akceleranty transdermální penetrace uplatňují hlavně alkoholy nižší, s počtem uhlíků v molekule do šesti. Jako příklad využití směsi těchto alkoholů může být zmíněna systémová aplikace antitusik, expektorancií, myorelaxancií a analgetik[11].

Použitelné jsou však též alkoholy vyšší, od dekanolu až po linoleylalkohol. Zatímco hydrofilní alkoholy působí pouze mechanismem zvyšování rozpustnosti léčiva a následným zvyšováním koncentračního spádu jejich difuzibilní formy, vyšší lipofilní alkoholy extrahují lipidy a proteiny ze stratum corneum. Studium závislosti mezi délkou řetězce, větvením, polohou hydroxylu a účinkem u těchto látek ukázalo nejvyšší efekt 1-butanolu a 2-propanolu ve směsi (1:1) S 2-propylmyristátem[12].

Z méně běžných alkoholů byly v literatuře jako akceleranty transdermální penetrace popsány tetrahydrofurfurylalkohol[13] pro urychlení penetrace glukokortikoidů, 1,1-dimethyl-2-cyklohexylethanol[14] pro lidokain, a merkaptoethanol pro 6-karboxyfluorescein[15].

3.3. Dioly a acetaly

Látky typu diolů jsou používány často jako rozpouštědla léčiv či jiných součástí léčivých přípravků. Jejich působení jako akcelerantů transdermální penetrace není příliš výrazné, spíše se uvádějí jako tzv. koakceleranty[16]. Mechanismus jejich účinku spočívá s největší pravděpo-

dobností ve zvýšení koncentrace léčivé látky na kůži, popřípadě v kůži, a tím ve zvýšení koncentračního spádu léčiva[17]. Nejpoužívanějšími látkami z této skupiny jsou propylenglykol[18], 1,3-butandiol[19], 2,3-butandiol a 2-methyl-2,4-pentandiol[20].

Mezi acetaly - akceleranty odvozené od glykolů a v literatuře nepříliš frekventované - lze zařadit deriváty dioxolanu[21] a 1,3-dioxanu[22], použité pro urychlení průniku indomethacinu. Také zde můžeme sledovat základní strukturní prvek, který můžeme nalézt ve většině molekul s vlastnostmi akcelerantů transdermální penetrace. Je jím dlouhý alky lový, rozvětvený či nerozvětvený řetězec. Konkrétně byl zmiňován 2-geranyl-l,3-dioxolan, resp. 2-nonyl-l,3--dioxolan a 2-nonyl-1,3-dioxan.

3.4. Mastné kyseliny a jejich estery

V literatuře byly zaznamenány údaje o akceleračním působení snad celé homologické řady karboxylových kyselin. Za účelné však považujeme jmenovat pouze ty látky, které mají naději stát se použitelnými akceleranty. To znamená, že z našeho výčtu vyjmeme kyseliny s uhlíkovým řetězcem kratším než 8 uhlíků, protože tyto látky jsou buď příliš dráždivé, nebo jejich organoleptické vlastnosti nejsou vyhovující.

Mezi takto vymezenými mastnými kyselinami se opět vyskytují takové, které mají dlouhý nasycený či nenasycený řetězec. Mohou tudíž kompetovat s endogenními mastnými kyselinami v lipidických strukturách mezibuněčných prostorů a způsobovat jejich rozvolňování[23]. Takto byly testovány kyseliny dekanová a dodekanová (laurová), konkrétně na urychlení průniku testosteronu, indomethacinu a 5-fluorouracilu[24]. Kyselina laurová může rovněž ovlivňovat konformaci proteinů stratum corneum[25]. Obsažný přehled o použití mastných kyselin jako akcelerantů transdermální penetrace je možno nalézt v publikaci Williamse a Barryho[26]. Dobře prozkoumáno je působení kyseliny olejové, která svým středovým uspořádáním Z narušuje organizované lipidové struktury, a tím zvyšuje jejich fluiditu[27]. Byla použita k usnadnění průniku estradiolu, 5-fluorouracilu[28] a tetrahydrokanabinolu[29]. Z dalších nenasycených mastných kyselin je popsána jako akcelerant undecylenová kyselina[30], linolenová kyselina pro urychlení průniku analgetik-anodyn[31] a kyselina ikosapentaenová[32] v přípravcích určených k léčbě bércových vředů.

Mechanismus akceleračního působení esterů mastných kyselin není přesně znám. Estery nižších kyselin, jako např. butylacetát a pentylacetát, jsou velmi dobrými rozpouštědly tuků. Je tedy pravděpodobné, že právě tato vlastnost se na jejich akceleračním působení bude podílet ze značné části[33]. Jako koakcelerant a rozpouštědlo léčiv je často používán 2-propylmyristát. Sám o sobě příliš aktivním akcelerantem není[34], jeho účinek se však významně zvyšuje přídavkem 2-propanolu[35]. Popsán byl jeho pozitivní efekt například na kožní průnik fysostigminu[36] a azidoťhymidinu[37], avšak vždy pouze ve funkci přídavku k dalším akcelerantům. Z dalších látek je možné zmínit methylestery kyseliny nonanové a dekanové, použité pro urychlení průniku vitamínu D_3, erythromycinu a steroidů[38], dále rovněž propylenglykoldipelargonat[39], estery cholinu s vyššími mastnými kyselinami[40], mono- a diestery glycerolu s vyššími mastnými kyselinami a v neposlední řadě estery kaprylové kyseliny, diestery kyseliny adipové a sebakové[41].

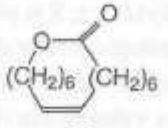
3.5. Deriváty hydroxykyselin

Akceleranty tohoto typu byly popsány v Japonsku v roce 1989, když bylo zjištěno pozitivní ovlivnění průniku indomethacinu hexadecyllaktátem[42]. O dva roky později byl nalezen podobný vliv dodecyllaktátu na průnik isosorbitdinitrátu[43] a tetradecyllaktátu na permeaci pivaloyldopaminu[44]. O-Dodecylcitronová kyselina[45] byla v Japonsku patentována jako urychlovač průniku isosorbitdinitrátu. Z dalších derivátů hydroxykyselin je možné uvést 8-cyklopentadecenolid[46] *(III)* a cyklopentadekanolid[47] *(IV)*, použitý k urychlení přestupu nifedipinu. Akceleranty tohoto typu jsou zajímavé tím, že jsou použitelné pro nasální a vaginální aplikaci.

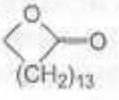
Z amidů hydroxykyselin bylo zaznamenáno použití panthenolu[48] *(V)* pro urychlení permeace 6-karboxyfluoresceinu.

3.6. Amidy kyselin

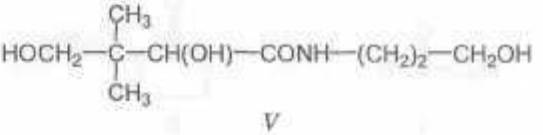
Tato vynikající rozpouštědla léčiv ztrácejí jako akceleranty v posledních letech na významu. Nejstudovanějšími látkami z této skupiny jsou dimethylformamid a dimethylacetamid. Interagují s proteiny v korneocytech a vytlačují z těchto struktur vodu. Mohou tedy vytvářet depa léčiv



III



IV



V

v kůži, a tím napomáhat rychlejšímu a mohutnějšímu transdermálnímu průniku. Jsou-li použity ve vysokých koncentracích, interagují rovněž s intercelulárními lipidy[49]. Jejich účinnost je nižší než účinnost dimethylsulfoxidu. Z amidů vyšších mastných kyselin, které nemají ve své molekule heterocyklus, stojí za zmínku N,N-dipropyldodekanamid[50], použitý pro akceleraci průniku triamcinolonu, dimethyldodekanamid pro spironolakton[51] a butyldodecylacetamid[52]. Tyto látky byly v daných souvislostech účinnějšími akceleranty než Azon, o kterém bude pojednáno v kapitole o e-laktamech. Zvláštním typem akcelerantů, které lze do této skupiny zahrnout, jsou acylderiváty aminokyselin, jako například dodekanoylsarkosin[53], použitý pro transdermální aplikaci norethisteronu, dodekanoylglycin[54] pro indometacin a dodekanoylprolin[55] pro β-laktamová a aminoglykosidová antibiotika, antineoplastika a antivirotika.

Dalším z testovaných amidů je diethylamid 3-methylbenzoové kyseliny[56], který byl použit k ovlivnění rychlosti průniku antiviroticky účinné sodné soli fosfonomravenčí kyseliny. Podobná látka, krotamiton[57] *(VI)*, byla použita k urychlení průchodu 4-bifenyloctové kyseliny (aktivní metabolit fenbufenu) a nesteroidních protizánětlivých látek. Z amidů mastných kyselin pak byly publikovány údaje o akceleračním působení acylderivátů morfolinu a dilauroylpiperazinu. Výrazně nejúčinnějším z této skupiny amidů se ukázal být oleylmorfolin[58].

Závislost akceleračního účinku na struktuře studovala Michniak[59] ve skupině hydroxyalkyl- či alkoxyalkyldodecylamidů kyseliny octové, pivalové a isomáselné, bisacetyl- a bisisobutyryldodecylamidu, derivátů kyseliny malonové, dodecylkarbamové a bishydroxyethylamidu dodekanové kyseliny. Účinnost akcelerantů klesala se zvyšující se polaritou molekuly. Byla však závislá nejen na lipofilitě testovaného akcelerantu, ale také na konformaci jeho molekuly.

Poslední skupinu amidů alifatických kyseliny představují thioamidy obecného vzorce[58] *(VII)*, kde X = O nebo $-(CH_2CH_2)-$.

3.7. Aminokyseliny a jejich deriváty

L-Aminokyseliny jsou popisovány jako akceleranty transdermální penetrace pro celou řadu léčiv, velmi často pro steroidní látky. Mechanismus jejich účinku spočívá pravděpodobně v ovlivnění keratinové složky kůže. Jejich účinnost je závislá na aktuální hodnotě pH vehikula, v němž jsou dispergovány. Nejvyšší aktivitu na průnik levonorgestrelu například vykazoval L-iLEU[60], a to při pH 6. Zajímavé je použití N-alkyl- a N-acylderivátů cysteinu pro zvýšení penetrace léčiv do nehtů[61]. Z dalších typů aminokyselin můžeme ještě zmínit estery 6-aminoheptanové kyseliny[62] *(VIII)*, kde R = C_8 až C_{12} alkyl, testované *in vitro* s poměrně dobrým výsledkem na urychlení průniku theofylinu, podobně jako estery kyseliny tranexamové[62] *(IX)* s esterovou částí stejnou jako v případě *(VIII)*.

Dodecylester prolinu[63] je jako akcelerant patentován v kombinaci s polárními kapalnými vehikuly (ethanol, glykoly aj.) pro uvolňování propranololu.

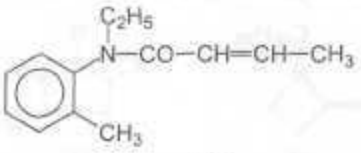
Ze substituovaných derivátů α-aminokyselin byl dále testován dodecylester dimethyl α-alaninu[64] na urychlení průniku indomethacinu a hydrokortizonu.

3.8. Deriváty ω-aminokyselin

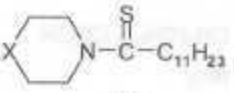
Do skupiny derivátů ω-aminokyselin lze zařadit značné množství struktur dosud publikovaných akcelerantů. Zároveň je můžeme považovat za akceleranty v současné době nejstudovanější a také nejúčinnější. Jedná se o skupinu velmi rozmanitou, v níž můžeme nalézt jak deriváty esenciálních aminokyselin (glycinu či lysinu), tak deriváty (3-alaninu nebo γ-aminomáselné kyseliny, ale i kyseliny e-aminokapronové. Asi nejpočetnější a v literatuře nejcitovanější je skupina cyklických derivátů aminokyselin - laktamů. O této skupině transdermálních akcelerantů lze nalézt velmi mnoho citací, svým počtem značně přesahujícím rámec této práce, proto jejich výčet nebude úplný.

K prvním transdermálním akcelerantům odvozeným od ω-aminokyselin patří estery lysinu[65], v nichž je esterová část tvořena alkylem C_5 až C_{22}. Zajímavostí těchto látek je to, že jsou použitelné pro přestup látek přes kůži, ale i sliznice, včetně žaludeční. Rovněž u esterů sarkosinu[66] tvoří esterovou část alkyly delší než s 10 uhlíkovými atomy.

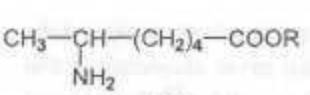
Jako velmi slibné akceleranty transdermální penetrace se jeví aminoestery, zejména dodecylester N,N-dimethylaminooctové kyseliny[67]. Akcelerační účinnost vzrůstá



VI



VII



VIII

IX

s délkou alkylových řetězců na dusíku, aniž by vzrůstala toxicita a dráždivost[68]. Decylester téže aminokyseliny byl s pozitivním výsledkem použit[69] pro urychlení vstřebávání indomethacinu. Poměrně účinnými akceleranty jsou dále estery £-aminokapronové kyseliny[70] *(X;* R = Cg až C_{16} přímý nebo rozvětvený alkyl, *n* = 4), které byly testovány na urychlení průniku theofylinu. Ukázaly se být asi desetkrát účinnějšími akceleranty, než akceleranty doposud v literatuře uváděné. Analogické estery vyšších ω-aminokyselin[71] *(X; n* = 5, 6) vykázaly podstatně menší účinnost, která se navíc snižovala s rostoucí vzdáleností mezi aminoskupinou a karbonylem příslušné ω-aminokyseliny.

Akceleračně účinné jsou též soli N-alkylovaného sarkosinu. Sodná sůl N-dodecylsarkosinu[72] významně urychluje transdermální průnik antiflogistika ketotifenu, při současném použití 2-propylmyristátu jako koakcelerantu.

3.8.1. β-*Laktamy*

Z dalších látek je třeba jmenovat β-laktamy. 1-Dodecylazacyklobutan-2-on[62] *(XI)* byl použit jako akcelerant pro hydrokortison-21-acetát a s pozitivním výsledkem porovnán s Azonem (viz kap. 3. 10. 4. zmiňující se o ε-laktamech).

3.8.2. γ-*Laktamy*

Strukturní základ další skupiny, γ-laktamů, je možno znázornit obecným vzorcem *(XII),* kde R = H, alkyl C_1 až C_{12}, alkenyl, CH_2CH_2OH a R^1 = H, alkyl, OH, R^2 = H, CH_3, COOH, $COOR^3$. R^3 = C_8 až C_{12} alkyl. Látky tohoto typu mají zásadní vliv na hydrataci kůže. Deriváty pyrrolidonu jsou součástí tzv. přirozeného hydratačního faktoru, který rovněž ovlivňuje charakteristické mechanické vlastnosti (pružnost, pevnost) a difuzivitu vitální kůže. Vzhledem k tomu, že právě stupeň hydratace kůže je jedním ze základních faktorů usnadňujících průnik látek kůží, lze vodu považovat za nejfyziologičtější akcelerant transdermální penetrace[73]. Proto látky, které hydrataci kůže navozují nebo podporují, budou zřejmě také usnadňovat průnik léčiv.

Deriváty 2-pyrrolidonu

Jsou to sloučeniny *(XII),* kde není substituována poloha 5 pyrrolidonového skeletu. Jako první akcelerant z této skupiny byl popsán 1 -methyl-2-pyrrolidon[74]. Rovněž tyto látky jsou vynikajícími rozpouštědly léčiv. Mechanismus účinku těchto akcelerantů souvisí pravděpodobně s vytvářením rezervoáru léčiva v nejsvrchnější vrstvě kůže (stratum corneum), protože mají schopnost se v této vrstvě kumulovat. Toto chování bylo potvrzeno u 1-methyl-, 1--hexyl- a 1-dodecylpyrrolidonu[75]. 1-Alkyl-2-pyrrolidony byly testovány na urychlení průniku značného množství různých typů léčiv, např. antineoplastik, theofylinu, antiflogistik, sulfonamidů, antibiotik, antimykotik, morfinu, azidothymidinu, atd. Zvláště nadějné výsledky získal právě s posledně jmenovanou látkou Seki[76]. V pokusech *in vitro* s excidovanou kůží potkanů zjistil, že vehikulum složené z 1 -methyl-2-pyrrolidonu, propylenglykolu a kyseliny olejové zvyšuje kožní průnik azidothymidinu asi 85krát.

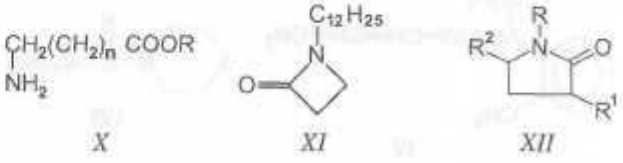
Studiem závislosti účinku na struktuře ve skupině 2--pyrrolidonů se zabýval Irwin[77]. Na urychlení průniku ibuprofenu a naproxenu dokázal, že pro daná léčiva existuje v homologické řadě alkylů substitujících dusíkový atom parabolická závislost, s maximem účinku u oktyl- a decylderivátů.

Zavedením alkylu do polohy 3 základního skeletu byly získány rovněž účinné akceleranty. Aktivitu pozitivně modifikují kratší substituenty (methyl-, ethyl-, butyl-) v poloze 1. Tak např. 1-propyl- a 1-butyl-3-dodecyl-2-pyrrolidony jsou velmi účinnými akceleranty pro indomethacin[78]. Z dalších alkylderivátů je možné zmínit 5-methyl- a 1,5--dimethyl-2-pyrrolidon. Širokému uplatnění pyrrolidonů v praxi však brání jejich nepříznivý účinek na kůži, na které vyvolávají erytém[79]. Z testovaných 1-alkenylderivátů je možné zmínit 1-vinyl-2-pyrrolidon, použitý k transdermální aplikaci kyseliny acetylosalicylové[80].

Poněkud odlišným akcelerantem z této skupiny je metabolit methylpyrrolidonu 3-hydroxy-1-methyl-2-pyrrolidon[81], méně toxický a účinnější pro penetraci léčiva cliochinolu.

Deriváty 2-pyrrolidon-5-karboxylové kyseliny

Bylo zmíněno, že tato kyselina je součástí přirozeného hydratačního faktoru kůže a je proto v lidské kůži fyziologicky přítomná. Jako akceleranty se však používají hlavně její na dusíku substituované deriváty, nebo její estery. Odpovídají tedy obecnému vzorci *XII.* Např. 1-dodecyl-2--pyrrolidon-5-karboxylová kyselina byla s velmi dobrým



X *XI* *XII*

výsledkem použita k transdermální pasáži antimykotického antibiotika griseofulvinu[82], decyl-, dodecyl- a oleylestery této kyseliny jsou výhodnými urychlovači pro klonidin a enalapril v testech *in vitro* prováděných na hadí kůži[83].

3.8.3. δ-Laktamy

Zajímavými akceleranty jsou δ-laktamy, které mají společné strukturní prvky se sulfoxidy. Jsou to deriváty 3-thiamorfolinonu[84] *(XIII;* R = dodecyl, *n* = 1,2).

Dalšími akceleranty tohoto typu jsou deriváty morfolin-2,3- (*XIV*), resp. 3,5-dionů[85] *(XV)*. Autoři těchto strukturálních obměn je označili za akceleranty středně účinné. Substituenty R byly tvořeny vždy C_{12} a C_{14} přímými alkyly. Alkenylderiváty 2-piperidonů byly testovány na urychlení průniku cytostatika 6-merkaptopurinu[86]. Jako alkenyly byly použity isoprenoidy *(XVI, XVII),* přičemž geranylderivát *(XVI)* byl účinnější než farnesylderivát *(XVII)*. 8-Laktamy jsou však obecně méně účinnými akceleranty, než látky ze skupiny ε-laktamů.

3.8.4. ε-Laktamy

N-Dodecyl-ε-kaprolaktam (Azone®, 1-dodecyl-2-azepanon)

Z významných ε-laktamů je potřebné jmenovat již zmíněný N-dodecyl-ε-kaprolaktam (Azone®, 1-dodecyl-2-azepanon). Byl patentován v USA již roce 1976 *(XVIII)* (cit.[87]), avšak teprve za několik let se v literatuře objevily první publikace zabývající se jeho akceleračními vlastnostmi. V současné době jde počet těchto prací do stovek a účinek Azonu byl testován na urychlení nepřeberné řady léčiv. Azon je efektivní urychlovač pro široký okruh látek hydrofilní i lipofilní povahy, s výjimkou vysoce lipofilních látek[88,89]. Účinným akcelerantem je však pouze z polárního prostředí, v prostředí lipofilním (parafinový olej, rostlinné oleje apod.) je jeho účinek inhibován[90]. Mechanismus účinku[3] Azonu byl již zmíněn v obecné části této práce.

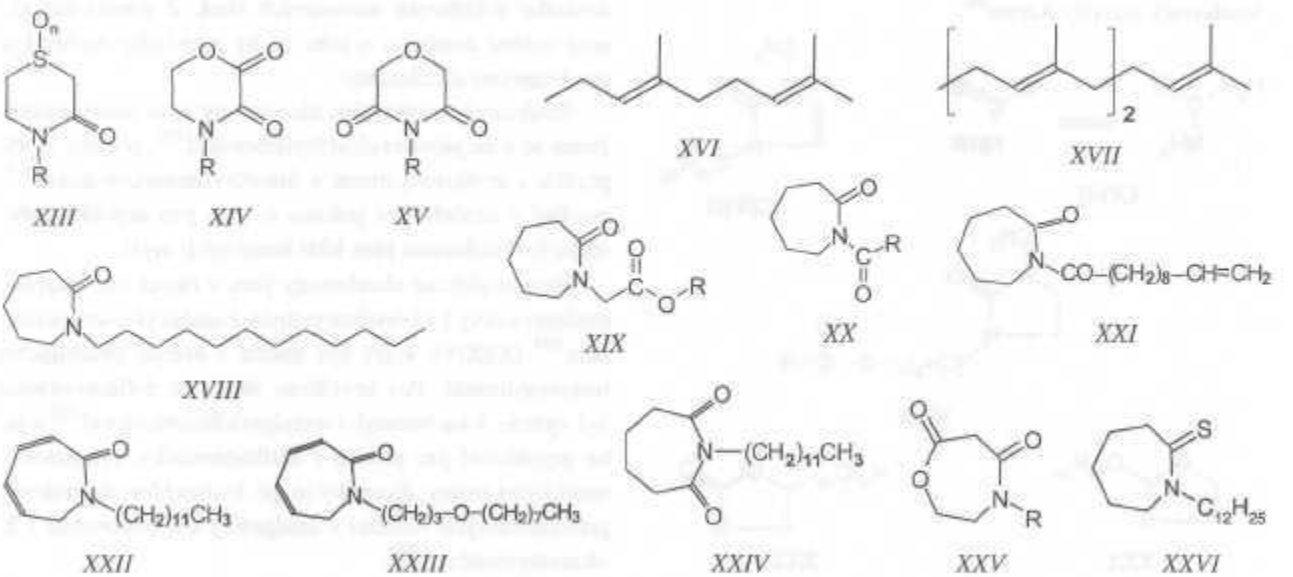
Strukturní obměny, v literatuře označované jako urychlovače typu „azone-like", se týkají jak heterocyklické části, tak bočního řetězce. Michniak se spolupracovníky[85] publikovali řadu obměn Azonu. Sledovali sloučeniny typu N-alkoxykarbonylmethyl-2-azepanonu *(XIX,* R = C_{12} a C_{14} alkyl) a N-acyl-2-azepanonu *(XX,* R = C_9, C_{11} a C_{13} alkyl). Acylderiváty byly podstatně účinnějšími akceleranty.

Další typ obměn postranního řetězce spočíval v zavedení dvojných vazeb. Jednodušším příkladem z takových popsaných látek je 1-undecenoyl-2-azepanon[91] *(XXI),* použitý pro urychlení průniku haloperidolu. Ze složitějších byly připraveny a testovány geranyl- *(XVI)* a farnesylazony *(XVII),* společně s totálně hydrogenovanými analogy[86].

Jako další účinné struktury byly popsány 1-dodecylazacyklohepta-3,5-dien-2-on *(XXII),* 1-(3-oktyloxypropyl)azacykloheptan-3,5-dien-2-on[92] *(XXIII)* a 1-dodecylaza-cykloheptan-2,7-dion[93] *(XXIV)*.

Složitější zásah do struktury Azonu představují rovněž významně akceleračně účinné deriváty N-alkyl-1,4-diazepan-5,7-dionu[85] *(XXV,* R = C_{10} a C_{12} alkyly).

Jako poslední z těchto akcelerantů typu „azone-like" je možné zmínit thioderivát Azonu - N-dodecylazepan-2-thion[59] *(XXVI)*.

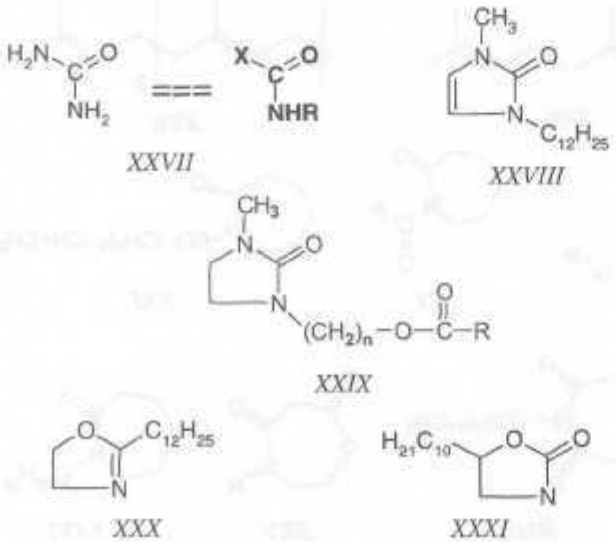


3.9. Deriváty močoviny

Močovina, stejně jako deriváty pyrrolidonu, je součástí fyziologických hydratačních kožních faktorů. Nepřekvapuje tedy, že byla rovněž testována jako akcelerant transdermální penetrace, uvědomíme-li si, že její použití jako keratolytika a keratoplastika (látky používané k rozvolnění ztvrdlé a zrohovatělé kůže) je již navíc dlouho známé. Využití močoviny a jejích derivátů je založeno na jejich proteolytickém působení, které lze podstatně zvýšit použitím vhodné přísady, např. propylenglykolu[94]. Používanými akceleranty jsou jednak močovina samotná, v poslední době ovšem hlavně její deriváty, včetně izosterních analogů, mezi které je možné zařadit celou řadu sloučenin, především cyklických. Při pozorném pohledu na struktury nejpoužívanějších akcelerantů ze skupiny cyklických derivátů ω-aminokyselin (pyrrolidony, azon a azone-like urychlovače) zjistíme, že právě tyto sloučeniny lze též považovat za izostery močoviny *(XXVII),* což lze z hlediska farmaceuticko-chemického třídění akcelerantů transdermální penetrace považovat za klíčové.

Močovina byla použita k urychlení vstřebávání hydrokortisonu[95]. Její mechanismus účinku je vysvětlován jednak hydratací rohové vrstvy pokožky, po delším působení pak keratolytickým efektem. Močovina, dodecylmočovina, didodecylmočovina a difenylmočovina byly testovány na urychlení průniku 5-fluorouracilu, avšak s nevalným výsledkem. Přidáním propylenglykolu se akcelerační aktivita zvýšila asi šestkrát[94].

Jako biodegradovatelné urychlovače byly syntetizovány cyklické nenasycené analogy močoviny, z nichž některé dosahovaly aktivity Azonu[96].



Deriváty 2-imidazolinonu, konkrétně 1-dodecyl-3-methyl-2-imidazolinon[97] (*XXVIII*) byly s úspěchem použity pro urychlení průniku β-laktamových a aminoglykosidových antibiotik, antineoplastik a antivirotik. Strukturálně poněkud odlišným typem imidazolinonových akcelerantů jsou 1-alkylkarbonyloxyalkyl-3-methyl-2-imidazolinony[98] *(XXIX,* R = C_6 až C_{18} alkylový řetězec, *n* = 1,2), použité pro akceleraci průniku antibiotik a antineoplastik.

Z izosterních derivátů močoviny můžeme uvést deriváty oxazolinu[99] *(XXX)* a oxazolidinonu[100] *(XXXI).* První z nich je účinný se širokou řadou léčiv a je použitelný také jako stimulátor růstu rostlin, druhý je označován za vynikající urychlovač, a to i ve srovnání s Azonem.

3.10. Aminy

Zajímavé jako akceleranty jsou cyklické aminy, v literatuře označované jako analoga Azonu. Jedná se o tři terciární aminy, kde dusíkový atom je součástí cyklu[101] – 1-dodecylazetidin, 1-dodecylpyrrolidin a 1-dodecylpiperidin. Dalším heterocyklickým aminem, který je obdobou cyklického amidu uvedeného dříve, je N-dodecylmorfolin. Tyto cyklické aminy byly porovnávány s aminy acyklickými, s polárními hydroxylovými skupinami v řetězcích; jsou to dodecylbis(hydroxyethyl)amin, dodecylethylhydroxyalkylaminy *(XXXII,* X = $HOCH_2$-, CH_3OCH_2-, $(CH_3O)_2CH$-) a dodecylhydroxyalkylaminy *(XXXIII,* X = $HOCH_2$-, CH_3OCH_2-, $(CH_3O)_2CH$-). Výsledkem provedených testů bylo zjištění, že odstraněním karbonylové skupiny klesá výrazně účinnost, cyklizací řetězce účinnost rovněž klesá a nejzávažnější zjištění spočívalo ve značné dermální dráždivosti testovaných látek. Z tohoto důvodu není možné uvažovat o tom, že by tyto látky mohly být použitelnými akceleranty.

Strukturně zajímavými akceleranty jsou oxidy aminů. Jedná se o dicyklohexylmethylaminoxid[102], použitý v přípravku s erythromycinem a dimethylstearylaminoxid[103], použitý v modelovém pokusu *in vivo* pro urychlení přestupu hydrochinonu přes kůži bezsrstých myší.

Heterocyklické akceleranty jsou v rámci této skupiny představovány 1 -(2-hydroxyethyl)-2-undecyl-2-imidazolinem[104] *(XXXIV),* který byl použit v krému obsahujícím isosorbitdinitrát. Pro urychlení absorpce 5-fluorouracilu byl vybrán 3-karbamoyl-1-cetylpyridiniumchlorid[105] a jako urychlovač pro použití s antihistaminiky, sympatomimetickými aminy, diuretiky (např. hydrochlorothiazidem), protizánětlivými látkami a analgetiky byl doporučen 1,2-dimethylimidazol[106].

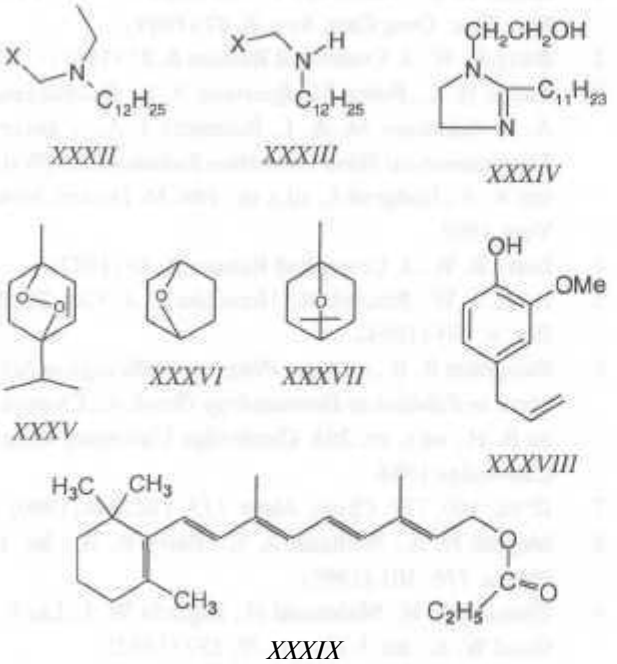
3.11. Ketony

Nižší alifatické ketony zřejmě nepůsobí přímo na strukturální jednotky rohové vrstvy kůže, ale vzhledem ke svým rozpouštěcím schopnostem zbavují pokožku lipidů, čímž snižují energetickou bariéru pro vstup léčiva do kůže. Čím jsou ketony lipofilnější, tím více je tuk odstraňován, tím více však současně dochází k projevům dráždění kůže[107]. Při použití makrocyklických ketonů dochází ovšem k obnovení fyziologických poměrů na povrchu pokožky poměrně brzy, takže lze říci, že látky takového typu nedráždí kůži do té míry, jako například aceton. Při porovnání akcelerační účinnosti makrocyklických ketonů bylo zjištěno, že jejich efekt stoupá s velikostí cyklu. V homologické řadě cykloundekanon → cyklopentadekanon je jednoznačně nejaktivnějším urychlovačem cyklopentadekanon[108].

3.12. Terpeny

Tato skupina akcelerantů zahrnuje jak terpeny jako chemická individua, tak také přírodní silice, tedy směsi různých terpenů a dalších látek. V této subkapitole budou zmíněny jen terpeny v podobě chemických individuí, jejichž testování bylo vedeno snahou najít látky, které by nevykazovaly vedlejší účinky dimethylsuloxidu a Azonu.

Souhrnnou práci o využití terpenů jako akcelerantů transdermální penetrace zveřejnili Williams a Barry[109]. Studovali celkem 17 různých terpenů. Terpeny uhlovodíkového typu, konkrétně limonen, pinen a karen, se ukázaly jako nejméně aktivní. O něco účinnější byly terpenické alkoholy terpineol, terpinen-4-ol a karveol a ketony karvon, pulegon, piperiton a menthon. Nejúčinnějšími z celé série testovaných látek byly cyklické ethery, jmenovitě askaridol (*XXXV*), 7-oxabicykloheptan (*XXXVI*) a eukalyptol (*XXXVII*). Jako modelový penetrant byl použit 5-fluorouracil. Mechanismus účinku terpenů jako akcelerantů spočívá pravděpodobně v narušení organizovaných lipoidních struktur a v interakci s intercelulárními proteiny.



Zingiberol (směs *cis*- a *trans*-β-eudesmolu) je patentován jako urychlovač přestupu pro prednisolon[109] a geraniol jako akcelerant v protizánětlivých přípravcích[110].

Z aromatických terpenů je možno uvést použití eugenolu[111] *(XXXVIII)* pro urychlení penetrace albuterolu.

Jako akcelerant transdermální penetrace lze použít též retinolpropionat[112] *(XXXIX)*, testovaný při studiu urychlení transdermální absorpce gestagenů a estrogenů v antikoncepčních přípravcích.

3.13. Deriváty sacharidů

V literatuře byla nalezena aplikace substituovaných dextrinů jako absorpčních urychlovačů. 2-Hydroxypropyl-β-cyklodextrin (2-HPCD) byl testován jako urychlovač absorpce léčiv z jejich vodných roztoků. K velkému zvýšení permeace došlo u silně lipofilních léčiv, například 17p-estradiolu. 2-HPCD zvyšuje ionizaci molekuly léčiva a má solubilizační efekt[113].

Jako další vhodné pomocné látky pro permeaci lipofilních léčiv (kortikoidů) z vodných roztoků se ukázaly být 2-hydroxypropyl-β-cyklodextrin a heptakis(2,6-di-O-methyl)cyklodextrin[114]. Jak bylo zjištěno, vlastní účinek na kožní bariéru mají dextriny pouze malý, takže se využívají spíše jako nosiče v přípravcích s řízeným uvolňováním léčiv[115].

Další skupinu představují estery sacharosy. Mají jako akceleranty transdermální penetrace celou řadu výhodných vlastností. Jsou velmi málo toxické, bezbarvé, bez jakéhokoliv zápachu a nedráždí kůži ani při opakovaném použití na stejném okrsku kůže. Publikován byl dodecylester sacharosy[116] použitý pro penetraci progesteronu a estradiolu, a také pro 5-fluorouracil[117].

Glykosidy cukrů, používané v biochemii jako neionogenní detergenty k solubilizaci membránových proteinů jsou předmětem patentové ochrany přípravku pro urychlení průniku gentamicinu[118].

3. 14. Ostatní akceleranty

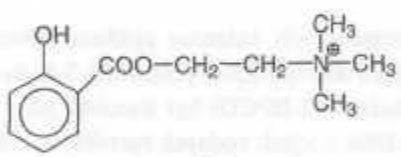
Do této části jsou zařazeny látky, kteréje obtížné zařadit do dříve uvedených strukturálních skupin.

Cholinové estery kyselinysalicylové,jmenovitě cholinsalicylát *(XL),* jsou použitelné jednak jako keratolytika, jednak jako akceleranty transdermální penetrace pro širokou paletu léčiv v přípravcích typu hydrogelů a oleokrémů.

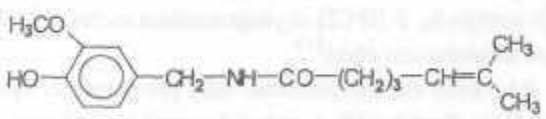
Kapsaicin (*XLI*) je znám a používán dlouhou dobu jako derivans, tj. prostředek lokálně prokrvující. Jako akcelerant transdermální penetrace je popisován v přípravku pro transdermální aplikaci salicylové kyseliny a jejího methylesteru v antirheumatických mastech.

Glycyrrhetinová kyselina (Enoxolon) (*XLII*), resp. její deriváty, byly použity jako akceleranty perkutánní penetrace v gelu s obsahem 10 % lidokainu[119]. Tento přípravek poskytoval vysoké hodnoty transdermálního průniku uvedeného lokálního anestetika, které byly řádově vyšší než u podobného přípravku s obsahem Azonu.

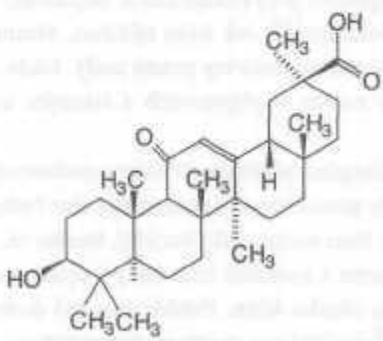
Soli karbamových kyselin (*XLIII*) jsou v testech *in vitro* velmi aktivními akceleranty pro theofylin a 5-fluorouracil,



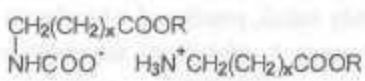
XL



XLI



XLII



XLIII

pozitivně ovlivňují průnik dalších léčiv, například acikloviru, některých nesteroidních antiflogistik, griseofulvinu, aj.[120]. Jsou odvozeny od esterů ω-aminokyselin, avšak jejich fyzikální vlastnosti jsou natolik rozdílné, že jsou zařazeny do této kapitoly. Maximálního účinku jedosaženo při $n = 4$ a R = C_8 - C_{12} alkyl.

4. Závěr

Výzkum v oblasti hledání nových akcelerantů transdermální penetrace se ukazuje být výzkumem velmi perspektivním. Důkazem toho je skutečnost, že světové farmaceutické firmy na něj vynakládají značné prostředky. Je studován například transdermální průnik ciklosporinu A, (i--blokátorů, β-laktamových antibiotik, virostatik (aciklovir, azidothymidin), antiemetik, anodyn a léčiv z dalších farmakodynamických skupin. Paleta používaných léčivých přípravků obsahujících tyto pomocné látky je rok od roku bohatší.

Práce byla uskutečněna za finanční podpory Grantové agentury ČR č. grantu 203/97/0925.

LITERATURA

1. Boddé H. E., Verhoeven J., van Driel L. M. J.: Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst. *6,* 87 (1989).
2. Barry B. W.: J. Controlled Release *6,* 85 (1987).
3. Boddé H. E., Ponec M., Ijzerman A. P., Hoogstraate A. J., Salomons M. A. I., Bouwstra J. A., v knize: *Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement* (Walters K. A., Hadgraft J., ed.), str. 198. M. Decker, New York 1993.
4. Barry B. W.: J. Controlled Release *6,* 85 (1987).
5. Jacob S. W., Rischel M., Herschler R. J.: Cur. Ther. Res. *6,* 134 (1964).
6. Stoughton R. B., v knize: *Progress in Biological Sciences in Relation to Dermatology* (Rook A., Champion R. H., ed.), str. 263. Cambridge University Press, Cambridge 1984.
7. JP 02, 160, 777; Chem. Abstr. *113,* 178304s (1990).
8. Megrab N. A., Williams A. C, Barry B. W.: Int. J. Pharm. *116,* 101 (1995).
9. Ghanem A. H., Mahmoud H., Higuchi W. I., Liu P., Good W. R.: Int. J. Pharm. *78,* 137 (1992).

10. Manabe E., Sugibayashi K., Morimoto Y.: Int. J. Pharm. *129,* 211 (1996).
11. PCT Int. WO 94 02119; Chem. Abstr. *120,* 173510r (1994).
12. Goldberg-Cettina M., Liu P., Nightingale J., Kurihara-Bergstrom T.: Int. J. Pharm. *114,* 237 (1995).
13. Sarkany I., Hadgraft J. W., Caron G. A., Barret C. W.: Brit. J. Dermatol. *77,* 569 (1965).
14. Austr. pat. 534,455; Chem. Abstr. *101,* 78855f (1984).
15. Ohshima T.: J. Pharmacobio.-Dyn. *7,* 648 (1984); Chem. Abstr. *102,* 32050g (1985).
16. Bouwstra J. A.: Int. J. Pharm. *52,* 47 (1989).
17. Aquiar A. 1, Weiner M. A.: J. Pharm. Sci. *58,* 210 (1969).
18. US 4, 289, 764.
19. EP 452, 837; Chem. Abstr. *116,* 67207e (1992).
20. US 4, 070, 462.
21. US 4, 861, 764; v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release *25,* 1 (1993).
22. US 4, 845, 233; v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release *25,* 1 (1993).
23. Golden G. M., McKie J. E., Potts R.O.: J. Pharm. Sci. 76,25(1987).
24. Aungst B. J., Blake J. A., Hussain M. A.: Pharm. Res. 7,712(1990).
25. Neubert R.: Pharm. Res. *6,* 743 (1989).
26. Williams A. C, Barry B. W.: Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst. *9,* 305(1992).
27. Barry B. W.: J. Controlled Release *6,* 85 (1987).
28. Goodman M., Barry B. W.: Int. J. Pharm. *57,* 29 (1989).
29. Fabin B., Touitou E.: Int. J. Pharm. *74,* 59 (1991).
30. JP 04, 82, 829; Chem. Abstr. *117,* P 76534g (1992).
31. Mahjour M., Mauser B. E., Fawzi M.B.: Int. J. Pharm. *56,* 1 (1989).
32. DE 4, 022, 815; Chem. Abstr. *116,* P1 13576z (1992).
33. Dugard P. H., Scott R. C: Intl. J. Pharm. *28,* 219 (1986).
34. Demski R. E., Portnoff J. B., Wase A. W.: J. Pharm. Sci. *58,* 579 (1969).
35. Coldman M. F., Poulsen B. J., Higuchi T.: J. Pharm. Sci. *58,* 1098(1969).
36. Pardo A., Shiri Y., Cohen S.: J. Pharm. Sci. *80,* 567 (1991).
37. Seki T., Kawaguchi T., Juni K., Sigibayashi K., Morimoto Y.: J. Controlled Release *17,* 41 (1991).
38. Chukwumerije O., Nash R. A., Matias J. R., Orentreich N.: J. Invest. Dermatol. *93,* 349 (1989).
39. Rojas J., Falson F., Couarraze G., Francis A., Puisieux F.: S. T. P. Pharma Sci. *1,* 70 (1991).
40. Loftsson T., Somogyi G., Bodor N.: Acta Pharm. Nord. *1,* 279 (1989).
41. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release *25,* 1 (1993).
42. Kaiho F., Koike R., Nomura H., Hara H., Maruoka K., Dohi M., Kato Y.: Chem. Pharm. Bull. *37,* 1114 (1989).
43. Morimoto Y., Hatanaka T., Oguchi M., Sugibayashi K., Kobayashi M., Kimura M.: S. T. P. Pharma Sci. 2, 253 (1992).
44. EP 431,942; Chem. Abstr. *115,* 239731u (1991).
45. JP 04, 202, 140; Chem. Abstr. *118,* 87624h (1993).
46. US 5, 023, 252; v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release *25,* 1 (1993).
47. JP 04, 275, 217; Chem. Abstr. *118,* 45801h (1993).
48. EP 380, 989; v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release *25,* 1 (1993).
49. Ziegenmeyer J.: Pharm. Ztg. *134,* 9 (1989).
50. US 4, 902, 676; v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release *25,* 1 (1993).
51. EP 582,458; Chem. Abstr. *120,* 200444f (1994).
52. US 4, 808, 414; v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release *25,* 1 (1993).
53. Akihiro A.: Int. J. Pharm. *93,* 1 (1993).
54. JP 04, 360, 828; Chem. Abstr. *118,* 132231m (1993).
55. US 4, 743, 588; v: Transdermal enhancer patent literatuře. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release *25,* 1 (1993).
56. Ritschel W. A., Hussain S. A.: Meth. Find. Exptl. Clin. Pharmacol. *10,* 39(1988).
57. EP 436, 217; v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release *25,* 1 (1993).
58. Michniak B. B., Player M. R., Fuhrman L. C, Christensen C. A., Chapman J. M. Jr, Sowell J. W. Sr: Int. J. Pharm. *94,* 203(1993).
59. Michniak B. B., Player M. R., Fuhrman L. C, Christensen, C. A., Chapman J. M. Jr., Sowell J. W. Sr.: Int. J. Pharm. *110,* 231 (1994).
60. US 4, 732, 892; v: Transdermal enhancer patent lite-

rature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release 25, 1 (1993).
61. EP 440, 298; Chem. Abstr. 775, 189795v (1991).
62. Hrabálek A., Doležal P., Roman M., Šklubalová Z., Macháček M.: *Sborník příspěvků. 49. Sjezd chemických společností. Bratislava 1995,* 3, *str. 287.*
63. EP 309, 624; v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release *25,* 1 (1993).
64. Büyüktimkin S.; Büyüktimkin N.; Rytting J. H.: Int. J. Pharm. 727, 245(1996).
65. EP appl. 85 400, 771.
66. Fleeker C., Wong O., Rytting J. H.: Pharm. Res. *6,* 443 (1989).
67. Hirvonen J., Rytting J. H., Paronen P., Urtti A.: Pharm. Res. *8,* 933 (1991).
68. Hirvonen J., Sutinen R., Paronen P., Urtti A.: Int. J. Pharm. *99,* 259(1993).
69. US 4, 980, 378; Chem Abstr. 775, 263486p (1991).
70. Doležal P.; Hrabálek A.; Semecký V.: Pharm. Res. *10,* 1015,(1993).
71. Hrabálek A., Doležal P., Roman M., Macháček M., Šklubalová Z.: Pharmazie *49,* 325 (1994).
72. JP 03, 48, 618; Chem. Abstr. 775, 239134x (1991).
73. Hadgraft J.: Pharm. Intl. 5, 252 (1984).
74. US 3, 932, 653; Chem. Abstr. *84,* P111673a (1976).
75. Sasaki H., Kojima M., Mori Y., Nakamura J., Shibasaki J.: J. Pharm. Sci. *80,* 533 (1991).
76. Seki T., Toeda CH., Kawaguchi T., Juni K., Sugibayashi K,, Morimoto Y.: Chem. Pharm. Bul. *38,* 3086 (1990).
77. Irwin W.J., Sanderson F. D., Po A., Li Wan.: Int. J. Pharm. *66,* 243(1990).
78. Aoyagi T., Yamamura M., Matsui K., Nagase Y.: Drug. Des. Discovery *8,* 37 (1991).
79. Stoughton R. B, v knize: *Progress in Biological Sciences in Relation to Dermatology* (Rook A., Champion R. H., ed.), str. 263. Cambridge University Press, Cambridge 1984.
80. JP 06, 72, 879; Chem. Abstr. 720, 331130y (1994).
81. US 4, 973, 708; v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release *25,* 1 (1993).
82. US 4, 879, 275; Chem. Abstr. 773, 103404r (1990).
83. US 4, 847, 250; v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release 25, 1 (1993).
84. Fr. Demande 90/8, 273; Chem. Abstr. 776, P 194330q (1992).
85. Michniak B. B., Player M. R., Chapman J. M. Jr., Sowell J. W. Sr.: Int. J. Pharm. *91,* 85 (1993).
86. Okamoto H., Hashida M, Sezaki H.: J. Pharm. Sci. *77,* 418(1988).
87. US 3, 989, 815.
88. Baker E. J., Hadgraft J.; Pharm. Res. 72, 993 (1995).
89. Hou S. Y. E., Flynn G. L.: J. Pharm. Sci. *86,* 85 (1997).
90. Stoughton R. B., McClure W. O.: Drug Dev. Ind. Pharm. 9, 725(1983).
91. US 4, 879, 275; Chem. Abstr. 773, 103404r (1990).
92. JP 21, 29, 274; v: Transdermal enhancer patent literatuře. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release 25, 1 (1993).
93. US 5, 043, 441; v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release 25, 1 (1993).
94. Williams A. C, Barry B. W.: Int. J. Pharm. *56,* 43 (1989).
95. Feldman R. S., Maibach H. I.: Arch. Dermatol. *109,* 58(1974).
96. Wong O., Tsuzuki N., Nghiem B., Kuehnhoff J., Itoh T., Masaki K., Huntington J., Konishi R., Rytting J. H., Higuchi T.: Int. J. Pharm. *52,* 191 (1989).Int. J. Pharm. *52,* 191 (1989).
97. US 4, 677, 131; v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.; J. Controlled Release *25,* 1 (1993).
98. US 4, 845,233.
99. US 4, 876, 249; v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release 25, 1 (1993).
100. US 4, 960, 771; v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release *25,* 1(1993).
101. Michniak B. B., Player M. R., Godwin D. A., Phillips C. A., Sowell J. W. Sr.: Int. J. Pharm. 776, 201 (1995).
102. US 4, 441, 893; Chem. Abstr. 700, 39602c (1984).
103. JP 01, 224, 329; Chem. Abstr. 773, 29278j (1990).
104. US 5, 030, 629; Chem. Abstr. 775, 263486p (1991).
105. JP 03, 58, 941; Chem. Abstr. 775, 99349y (1991).
106. EP 349, 763 v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release *25,* 1 (1993).
107. Bahl M. K. G.: J. Soc. Cosmet. Sci. *36,* 287 (1985).
108. PCT Int. WO 87 03473; v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release 25, 1 (1993).
109. JP 02, 180,036; Chem. Abstr. 774, 12220g (1991).

110. PCT Int. WO 90 08,553; Chem. Abstr. *114,* 235050c (1991).
111. US 4, 888, 362; v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release *25,* 1 (1993).
112. PCT Int. WO 92 07, 586; Chem. Abstr. *117,* 55992q (1992).
113. Loftsson T., Bodor N.:Acta Pharm.Nord. *1,* 185 (1989).
114. Loftsson T., Olafsdottir B. J.: Eur. J. Pharm. Biopharm. *37,* 30(1991).
115. Nakano M., Juni K., Arita T.: J. Pharm. Sci. *65,* 709 (1976).
116. US 4, 788, 062 v: Transdermal enhancer patent literature. Santus G. C, Baker R. W.: J. Controlled Release *25,* 1 (1993).
117. PCT Int. WO 91 15210; Chem. Abstr. 775, 263509y (1991).
118. JP 04, 74, 133; Chem. Abstr. 777, 76537k (1992).
119. JP 03, 99, 023; Chem. Abstr. *116,* 28155s (1992).
120. PCT Int. WO 9845233.

A. Hrabálek, P. Doležal, Z. Škubalová, O. Farsa, and A. Krebs *(Department of Inorganic and Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové):* **Transdermal Penetration Enhancers**

The paper presents the first systemic classification and analysis of transdermal penetration enhancer structures from the point of view of medicinal chemistry. The mechanism of effect of these compounds is not based on a receptor interaction, nevertheless we have found some structural regularities of the enhancing effect. Molecules of the most effective enhancers nearly always contain a fragment of the natural moisturising factors present in human skin at normal physiological conditions. The simplest structural fragment of efficient enhancers is X-CO-N = where X, is $-CH_2-$, $-NH_2$, -NH-, and it should contain a long alkyl or alkenyl (C_8–C_{20}) chain as well, including possible isosteric modifications. The ω-amins acid derivatives as the substances complying fully with these criteria, have been intensely studied.