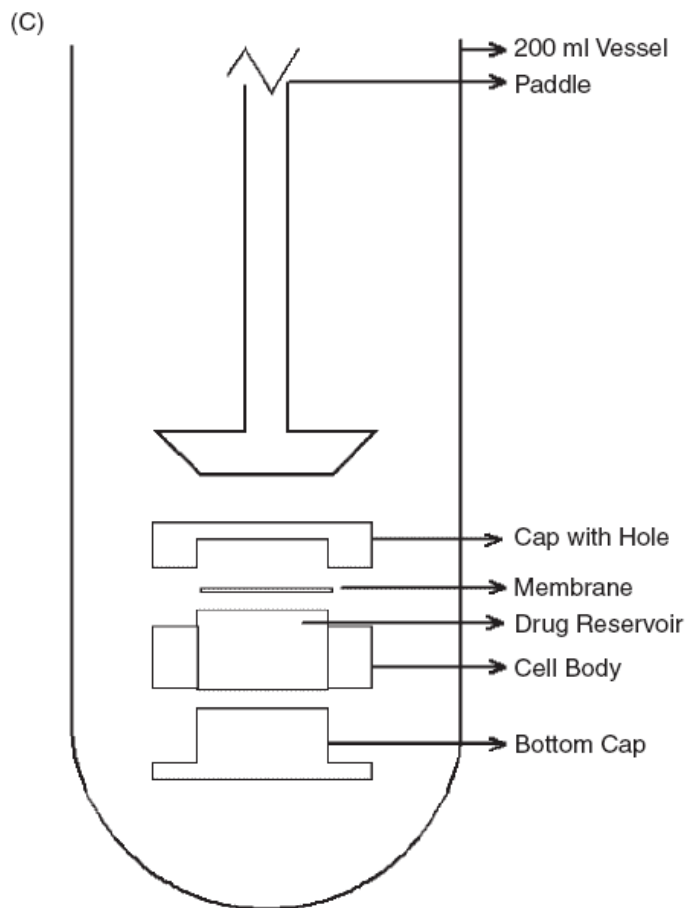
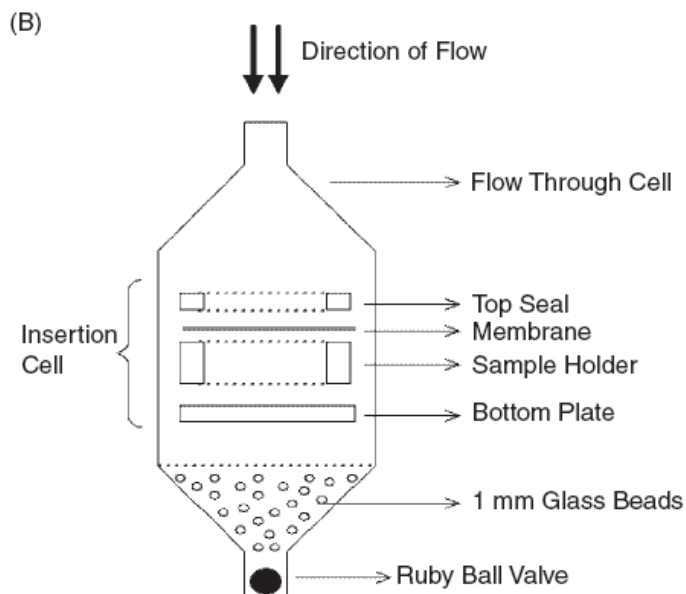
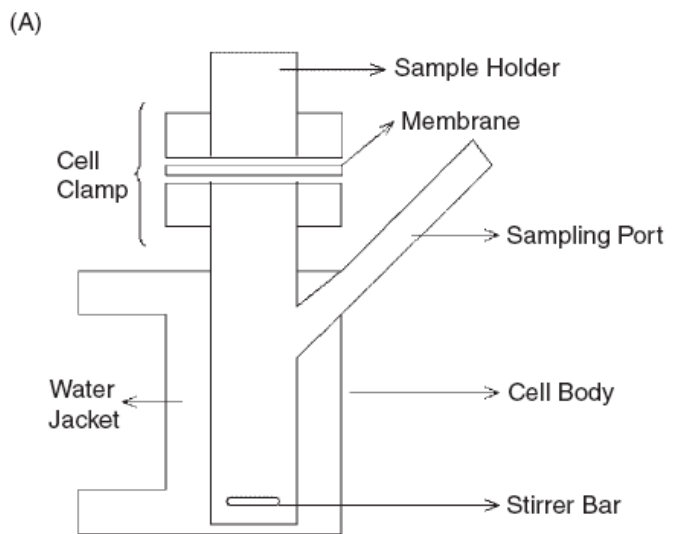


Urychlovače transdermální, bukální a intestinální absorpce léčiv

Difuzní aparáty (cely) užívané pro stanovení průniku léčiva přes bariéru a tím účinnosti urychlovačů



A
B
C

Franzova cela
Průtočná cela
Cela „Enhancer“

Kvantifikace účinnosti urychlovačů

Akcelerační poměr AP (AR, EF)

$$AP = \frac{m_a}{m},$$

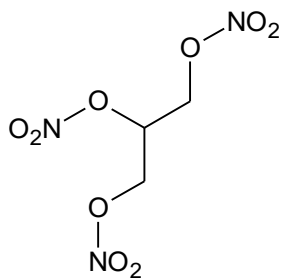
kde m_a je množství látky prošlé z vehikula do cílového média s akcelerantem
 m množství látky prošlé za stejných podmínek bez akcelerantu

Dále je možné počítat **tok (flux)**, tj. množství látky procházející jednotkou plochy bariéry (membrány) za jednotku času s akcelerantem a bez akcelerantu a jejich vzájemný poměr; používané jednotky: např. $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-0,5}$

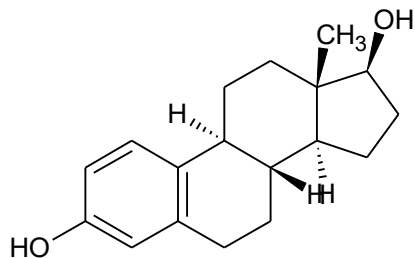
1. Urychlovače transdermálního průniku =

látky, umožňující nebo usnadňující průnik léčiva přes kůži do krevního oběhu za účelem jejich systémového působení

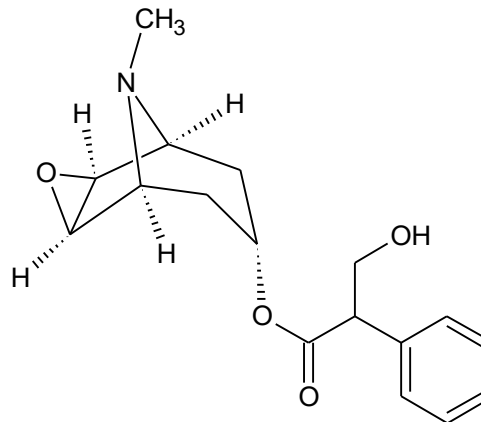
- jen velmi málo léčiv proniká přes kůži spontánně, jsou to vesměs molekuly o velké lipofilitě, např.



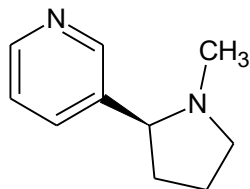
glycerol-trinitrát



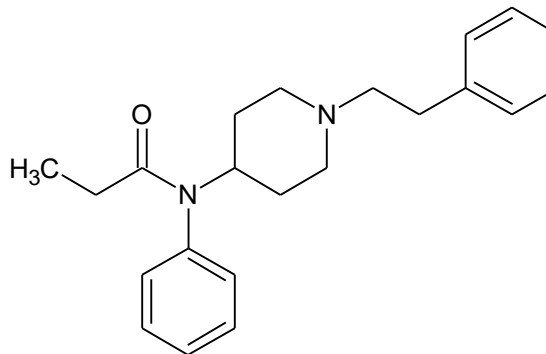
estradiol



skopolamin



nikotin



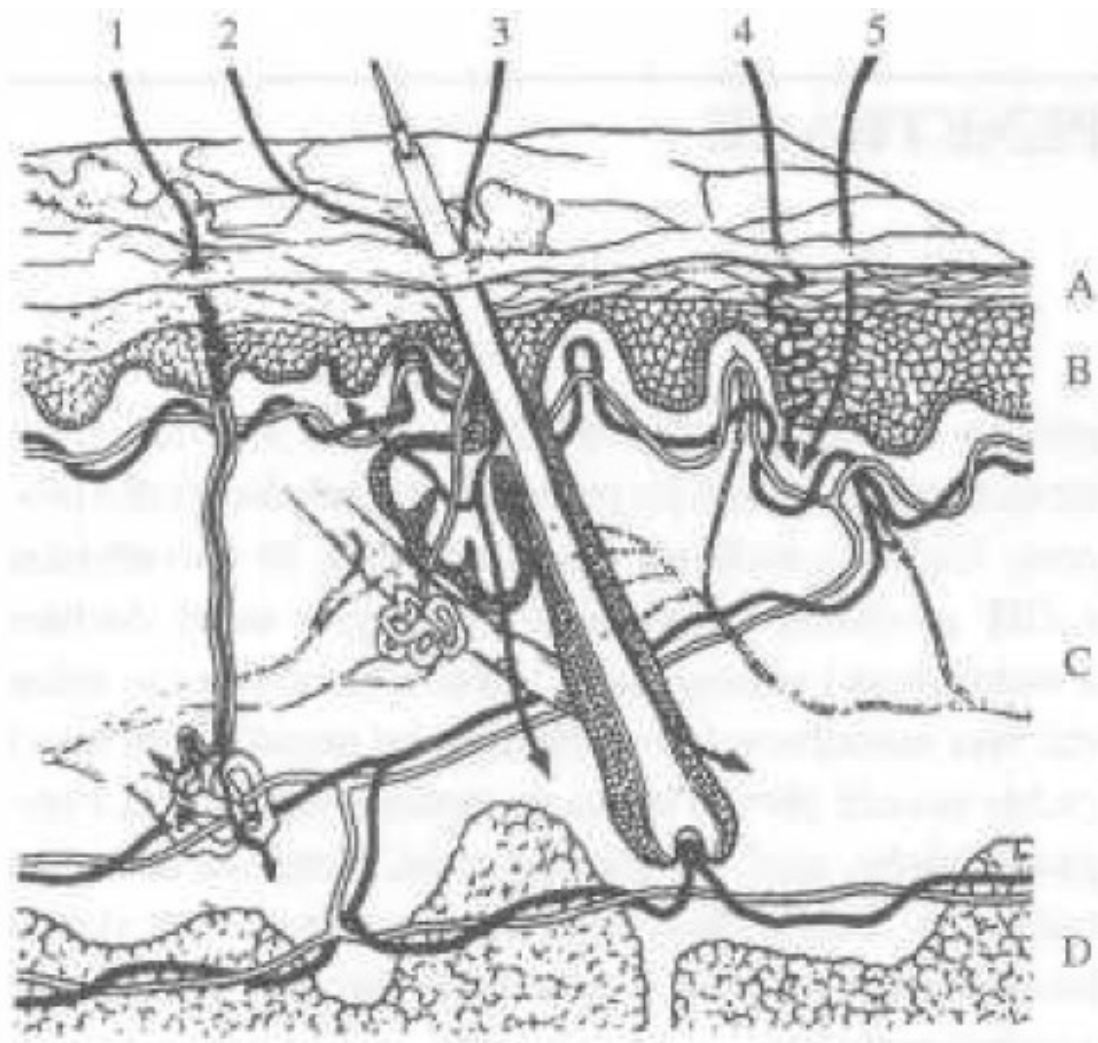
fentanyl

Požadavky na ideální akceleranty shrnul Barry (1983) :

1. Akceleranty nesmějí být toxické, alergizující a nesmějí iritovat kůži v místě podání.
2. Akceleranty musí být farmakologicky inertní a nesmějí mít vlastní aktivitu vůči receptorům v pokožce nebo v obecně v těle.
3. Nástup jejich akcelerujícího účinku musí být okamžitý, jeho délka předpověditelná a účinek přiměřený.
4. Po odstranění akcelerantu z kůže musí být okamžitě obnovena její bariérová vlastnost.
5. Bariérová funkce má být ovlivněna pouze jednosměrně, tzn. směrem dovnitř. Tělní tekutiny, elektrolyty nebo jiné endogenní látky nesmějí procházet vně kůže.
6. Akcelerant má být chemicky a fyzikálně kompatibilní s použitým léčivem a dalšími farmaceutickými pomocnými látkami.
7. Urychlovače by měly být dobrými rozpouštědly.
8. Urychlovač musí dobře ulpívat na kůži a jeho přítomnost nesmí pacient nepříjemně pociťovat.
9. Akceleranty mají být uplatnitelné v lotionech, suspenzích, mastech, krémech, gelech, aerosolech a náplastech.
10. Mají být levné, bezbarvé, bez chuti a zápachu a musí být kosmeticky akceptabilní.

Základní strukturní typy urychlovačů transdermálního průniku

1. Alkoholy
2. Sulfoxidy a jejich deriváty
3. Mastné kyseliny
4. Estery alkanových kyselin
5. Terpeny
6. Deriváty ω -aminokyselin
 - 6.1 Deriváty pyrrolidin-2-onu (γ -laktamy)
 - 6.2 Deriváty piperidin-2-onu (δ -laktamy)
 - 6.3 Deriváty azepan-2-onu (ϵ -laktamy)
 - 6.4 Soli substituovaných karbamových kyselin odvozených od ω -aminokyselin
 - 6.5 Estery a amidy ω -aminokyselin se sekundární a terciární aminoskupinou
7. Deriváty α -aminokyselin
8. Acyklické amidy
 - 8.1 Alifatické amidy
 - 8.2 Aromatické amidy
9. Analoga ceramidů



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

·1. Alkoholy

·ethanol – účinek zjištěn v souvislosti s použitím v lék. formách jako koslovens; urychluje průnik mj. 5-fluorouracilu a steroidních hormonů

•vyšší alkoholy primární (propanol až hexanol, oktanol až dekanol, dodekanol, tetradekanol, hexadekanol, oktadekanol, oleylalkohol, linoleylalkohol a linolenylalkohol)

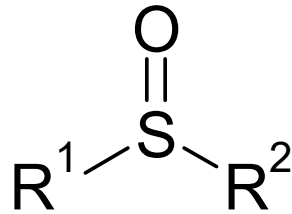
• sekundární alkoholy (isopropylalkohol, 2-butanol, 2-pentanol a 2-dodekanol)

• benzylalkohol

•Pravděpodobný mechanismus působení: nízkomolekulární monosytné alkoholy zvyšují rozpustnost léčiva v lipidové matrici, zatímco hydrofobnější alkanoly extrahují lipidy a proteiny ze *stratum corneum* a tím podporují difuzi nepolární cestou.

2. Sulfoxidy a jejich deriváty

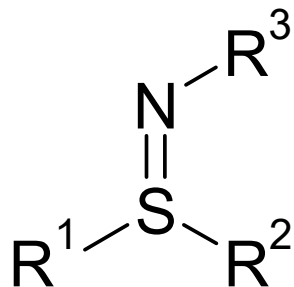
Sulfoxidy



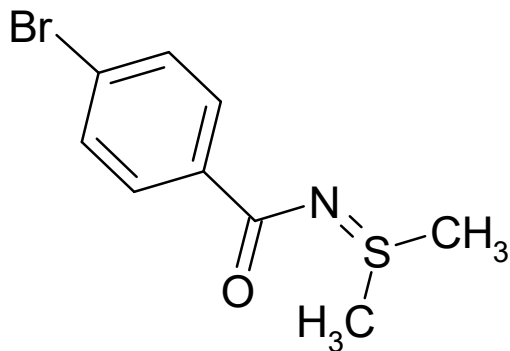
- dimethylsulfoxid - urychluje průnik řady léčiv (steroidní antiflogistika, antibiotika, anthelmintika, lokální anestetika)

decylmethysulfoxid – polární léčiva, mj. azidothymidin (AZT)

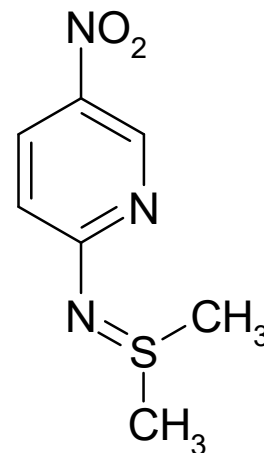
2. Sulfoxidy a jejich deriváty S,S-dialkylminosulfurany



- sirná analoga Schiffových bazí (azomethinů)
- urychlení přestupu hydrokortisonu přes kůži bezsrstých myši *in vitro* srovnatelné s Azonem



S,S-dimethyl-N-(4-bromobenzoyl)-
iminodisulfuran



S,S-dimethyl-N-(5-nitro-2-pyridyl)-
iminodisulfuran

3. Mastné kyseliny

= nasycené nebo nenasycené alifatické karboxylové kyseliny s dlouhým řetězcem

- účinek výrazně závisí nejen na struktuře kyseliny, ale i permeantu a vehikula

- z nasycených nejúčinnější dekanová (kaprinová) a dodekanová (laurová), která významně urychlovala např. testosteron, indomethacin a 5-fluorouracil

- u nenasycených kyselin je rozhodující počet dvojných vazeb (čím vyšší, tím více urychlují), jejich poloha a konfigurace na nich; nejvýhodnější v konfiguraci *cis* uprostřed řetězce – narušení uspořádání lipidů SC

4. Estery alkanových kyselin

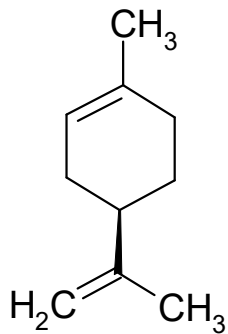
- akcelerační účinek např. u ethylacetátu, butylacetátu, methylnonanoátu, methyldekanoátu a isopropylmyristátu
- urychlují průnik látek vysoce lipofilních (steroidy) i poměrně hydrofilních (5-fluorouracil)
- působí na lipidy stratum corneum, zvyšují permeabilitu membrán a hodnoty rozdělovacích koeficientů léčiva a rozpouštědla do kůže

5. Terpeny

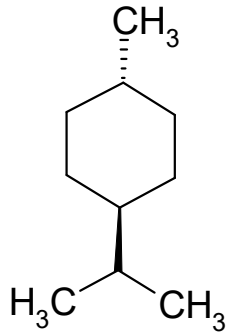
- silně lipofiní, vysoký log P (oktanol/voda)
- jako urychlovače fungují izolované terpeny i směsi – přírodní silice (např. *Ol. menthae*, *eucalypti*, *terebinthinae*)
- pravděpodobný MÚ: interakce s intercelulárními lipidy SC

5.1 Cyklické monoterpeny

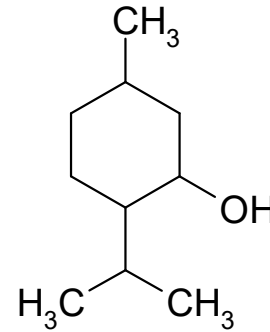
- účinné byly uhlovodíky, alkoholy a fenoly, ethery (příčemž ethery, v nichž je O součástí většího než oxiranového kruhu, byly účinnější než 1,2-epoxydy) a ketony



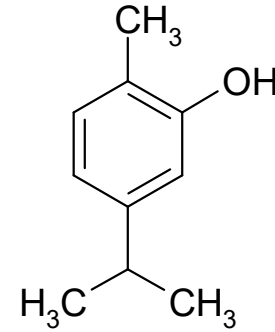
D-limonen



"*trans-p*-menthan"



menthol



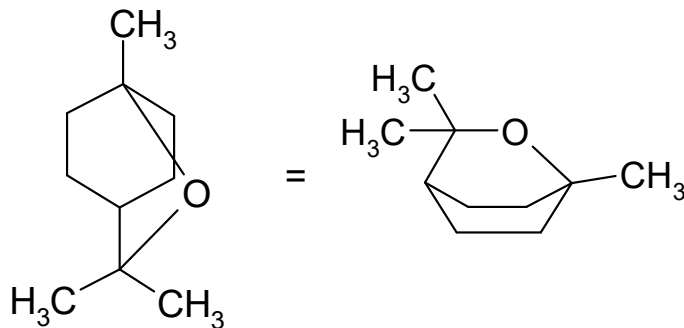
karvakrol

- urychlují přestup lidokainu, indomethacinu a disopyramidu přes kůži potkana *in vivo*

- urychlily průnik hydrochloridu propranololu přes kůži bezsrstých myší

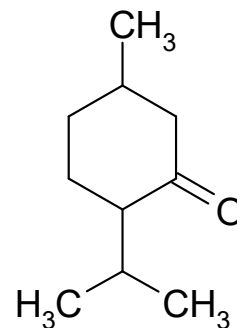
5.1 Monoterpeny

Ethery



1,8-cineol

Ketony

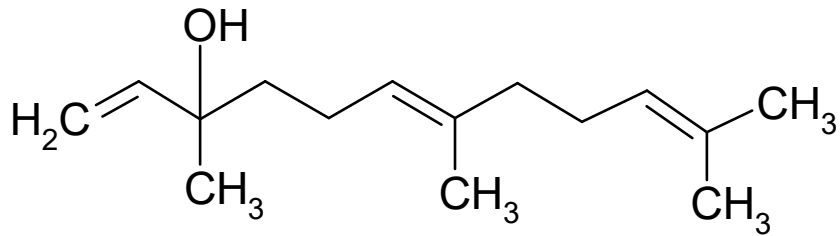


menthon

- urychlení penetrace estradiolu
- vaničková konformace „vynucená“ etherovým přemostěním

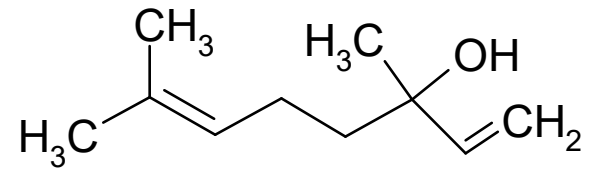
- 38x zvýšil průnik 5-fluorouracilu

5.2 Lineární mono- a seskviterpeny



nerolidol

- zvýšil tok 5-fluorouracilu přes epidermální membránu 20x



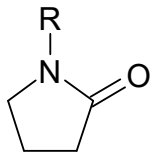
linalool

- urychlující efekt na penetraci hydrochloridu propranololu přes myší kůži zřetelně závisí na koncentraci

6. Deriváty ω -aminokyselin

6.1 Deriváty pyrrolidin-2-onu (γ -laktamy)

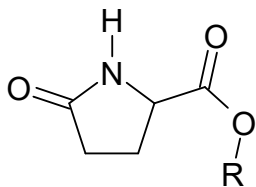
6.1.1 Pyrrolidin-2-on a jeho N-alkylderiváty



$R = -H, -C_n H_{2n+1}$: urychlují průnik griseofulvinu, theofylinu a oxytetracyklinu

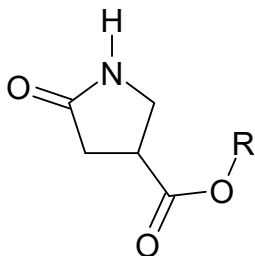
$R = -CH_3$ ibuprofen, flurbiprofen, mannitol, hydrokortison a progesteron, a rovněž peptidy, např. inzulin

$R = -CH_2 COOR^1$ hydrokortison-21-acetát; nejvíce $R^1 = -C_{12} H_{25}$
(AP=67,3)



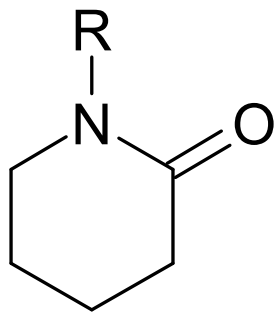
Estery 2-oxopyrrolidin-5-karboxylové kys.

$R = -C_{10} H_{21}, -C_{12} H_{25}$, oleyl: urychlují enalapril, klonidin



Estery 2-oxopyrrolidin-4-karboxylové kys.

6.2 Deriváty piperidin-2-onu (δ -laktamy)



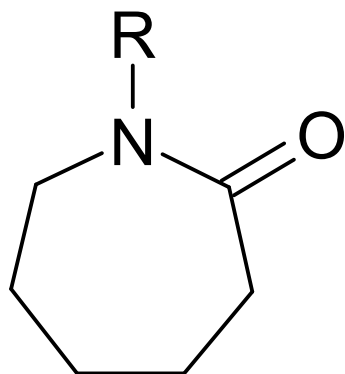
$R = -C_n H_{2n+1}$, nejlepší $-C_{12} H_{25}$ urychlily průnik 5-fluorouracilu, kofeinu, salicylované kyseliny, salicylové kyseliny, acetonidu triamcinolonu a ibuprofenu přes kůži bezsrstých myší.

$R = -CH_2 COOR^1$ urychlily průnik hydrokortison-21-acetátu přes kůži bezsrstých myší; nejlepší $R^1 = -C_{10} H_{21}$; lepší účinnost než

Azon

$R =$ terpenický zbytek C_{10} , C_{15} , C_{20} – významně urychlily průnik 6-merkaptopurinu přes excidovanou kůži morčete

6.3 Deriváty azepan-2-onu (ϵ -laktamy)

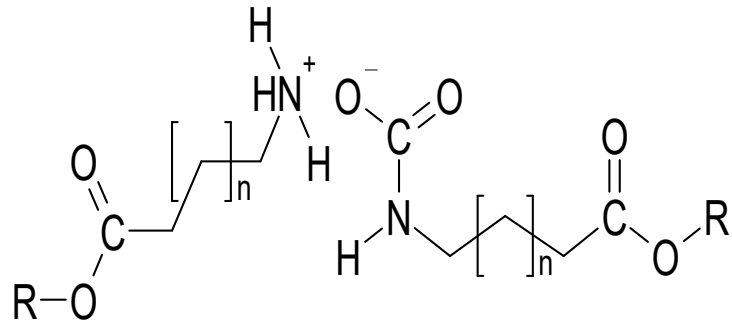


R = $-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$, nejúčinnější a nejprostudovanější R = $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$

Laurocapram, Azone[®]

- Významně urychlují lipofilní i hydrofilní léčiva, např. hydrochlorid morfinu, methadon, močovinu, β -sympatolytika, antagonisty kalciových kanálů, klonazepam, glukokortikoidy, nesteroidní antiflogistika, některá antibiotika a antivirotika, peptidy (inzulin a vasopresin, glykosidy (např. dvě esterových proléčiva 9- β -arabinofuranosyladeninu)).
- Dvanáctiuhlíkový řetězec Azonu odpovídá svými rozměry skeletu cholesterolu
- Pravděpodobný MÚ: zabudování jeho molekuly do lamelární membrány *stratum corneum* vede ke snížení interakcí mezi cholesterolem a ceramidy i mezi molekulami cholesterolu navzájem. Přímou interakcí s intercelulárními lipidy se zvyšuje fluidita hydrofobních oblastí intercelulárních lamelárních struktur, což vede k poklesu difuzního odporu kůže.

6.4 Soli substituovaných karbamových kyselin od ω -aminokyselin

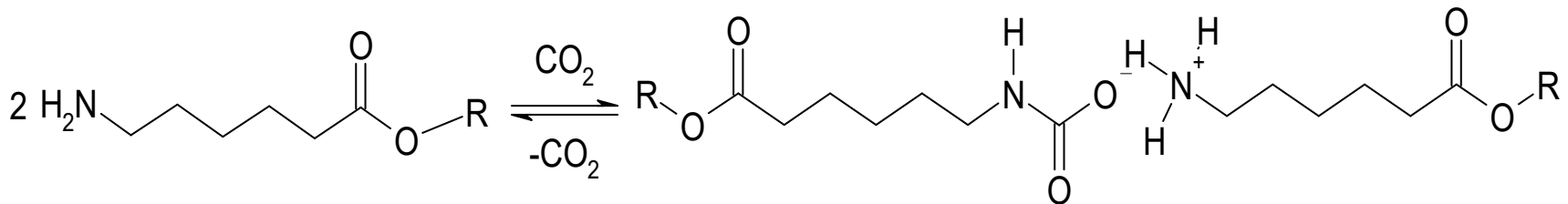


- alkoxykarbonylalkylammonium
alkoxykarbonylalkylkarbamáty

•nejúčinnější R = $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$, n = 4

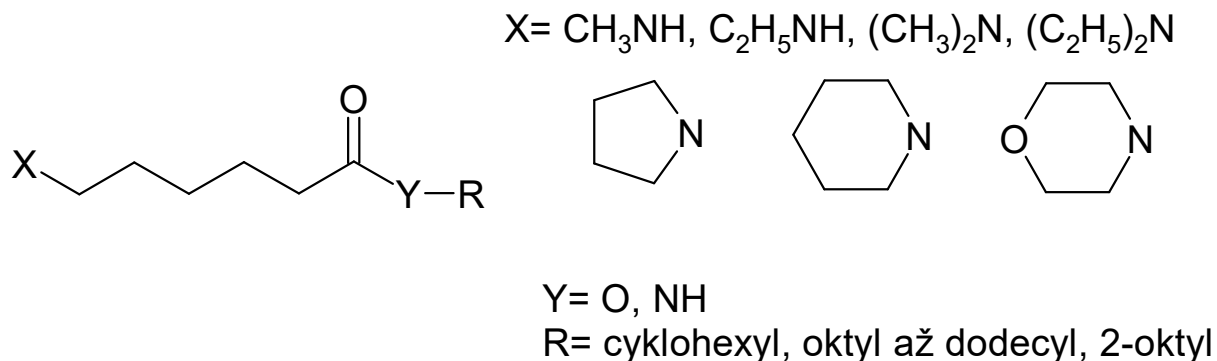
Transkarbam 12

•*in vitro* na kůži lidských dárců velmi aktivní akceleranty pro theofylin a 5-fluorouracil, pozitivně ovlivňují průnik dalších léčiv, např. acikloviru, některých nesteroidních antiflogistik, griseofulvinu aj



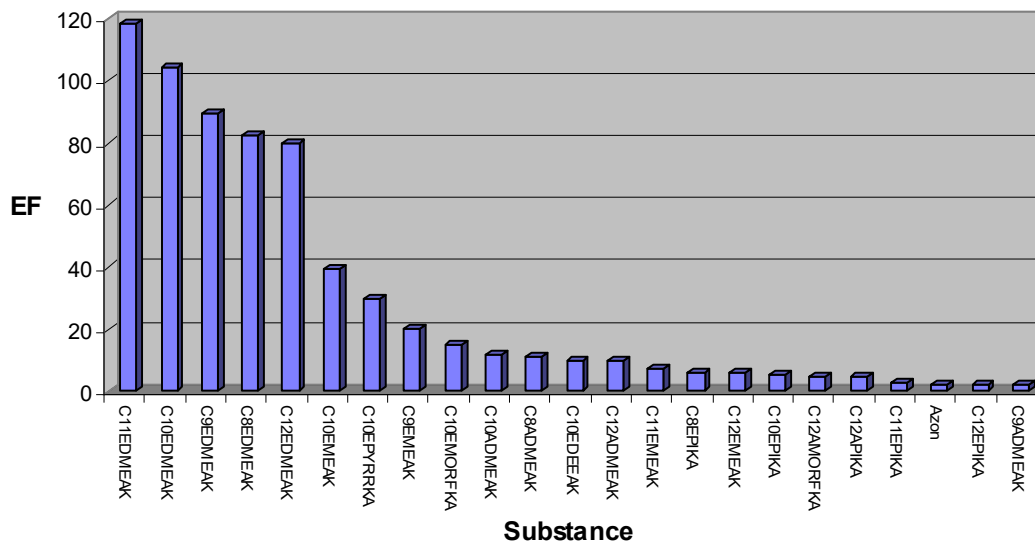
Vznik 5-(alkoxykarbonyl)pentylammonium 5-(alkoxykarbonyl)pentylkarbamátu

6.5 Estery a amidy ω -aminokyselin se sekundární a terciární aminoskupinou

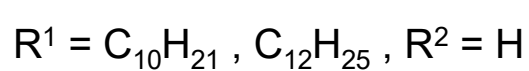
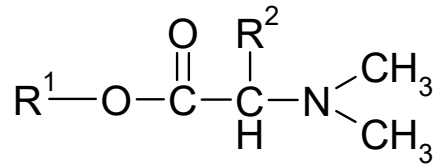


- signifikantně urychlují penetraci theofylinu z polárního i nepolárního vehikula přes lidskou kůži *in vitro*

Enhancing factors of tested substances from the hydrophilic vehicle for theophylline as the model permeant

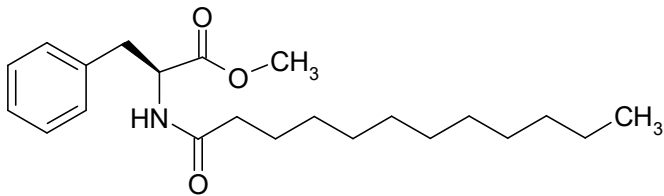


7. Deriváty α -aminokyselin

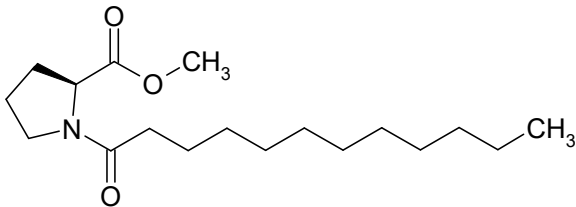


významné urychlení transdermální penetrace indomethacinu z vazelinového masťového základu přes svlečenou kůži užovky černé (*Elaphe obsoleta*)

$\text{R}^1 = \text{C}_{12}\text{H}_{25}, \text{R}^2 = \text{CH}_3$ urychluje průnik indomethacinu, klonidinu a hydrokortisonu přes kůži stejné užovky zřetelně více než Azon



- urychlují průnik hydrokortisonu přes excidovanou kůži bezsrstých myší *in vitro*
- AP = 16,5

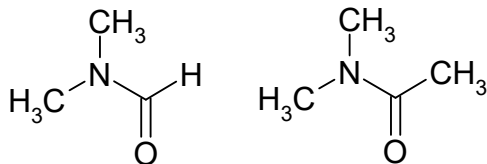


- AP = 13,7

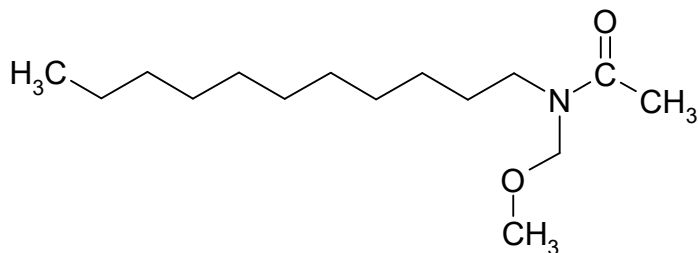
8. Acyklické amidy

tj. takové, kde amidická vazba není součástí cyklu

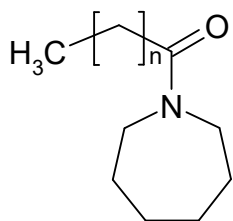
8.1 Alifatické amidy



- efekt popsán již v pol. 60 let; podporují absorpci polární cestou zvýšením difuzivity a rozdělování a potlačuje vstřebávání nepolární cestou snížením obou těchto parametrů



- urychlil průnik 5-fluorouracilu, salicyluové kys., salicylové kys., kofeinu a acetonidu triamcinolonu přes kůži bezsrstých myší. Akcelerační účinnost stoupá lineárně s klesající hydrofobicitou permeantu

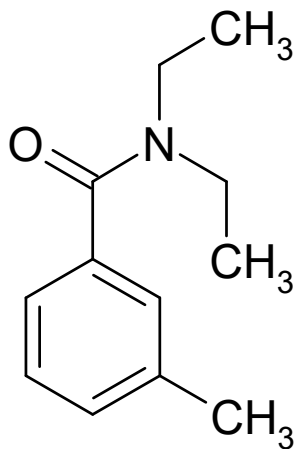


n = 6 hexamethylenoktanamid

n = 10 hexamethylenlauramid

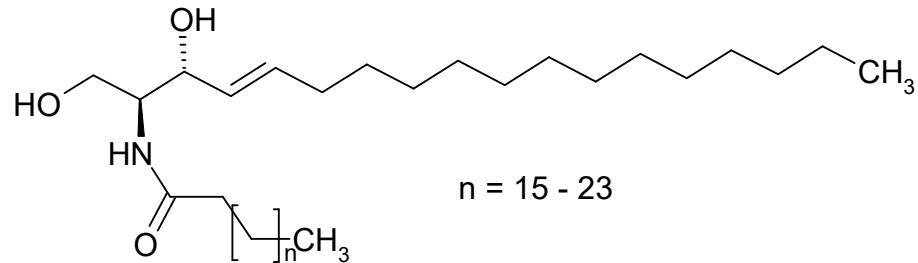
- analogy Azonu; zvýšily penetraci acetazolamidu, cimetidinu, guanethidinu, sulfacetamidu, bunololu a prednisolonu přes oční rohovku, hexamethylenlauramid kromě toho urychlil permeaci hydrokortizonu přes kůži bezsrstých myší *in vitro* i *in vivo*.

8.2 Aromatické amidy

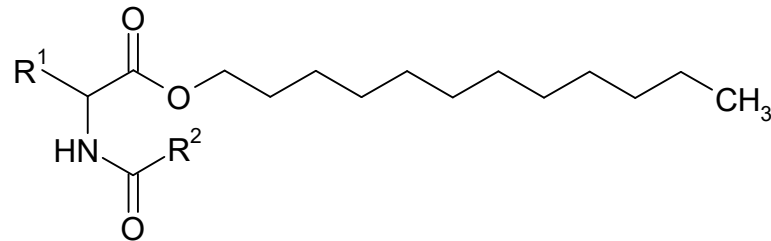


- používaný jako repelent k odpuzování hmyzu a jiných členovců. Při tomto použití byla také zjištěna jeho nízká toxicita při dermální aplikaci u lidí. Urychlil např. průnik hydrokortizonu přes kůži bezsrstých myší i člověka *in vitro* v difuzních celách.

9. Analoga ceramidů



ceramid 2



řada analogů

$R^1 = -H$ nebo $-CH_2OH$, $R^2 =$ alkyl, alkenyl

• testovány na urychlení průniku theofylinu přes lidskou excidovanou kůži z vodného prostředí

• nejúčinnější: $R^1 = -H$, $R^2 = C_{11}H_{23}$ AP = 12,5

Urychlovače bukální absorpce

Výhody bukálního podání léčiv

- potlačení „first-pass“ efektu
- zabránění rozkladu málo stabilních látek žaludeční HCl nebo hydrolasami GITu
- rychlé vstřebání díky masivnímu prokrvení sliznice
- absorpce není ovlivněna změnami rychlosti vyprazdňování žaludku ani potravou

Faktory ovlivňující vstřebávání látek z dutiny ústní

- pH u slabých kyselin a zásad – vstřebávají se v nedisociované formě
- $\log P$

$\Rightarrow \log D$

Základní cesty průniku léčiv orální mukózou

- transcelulární
- paracelulární

- Srovnání stavby kůže, sliznice dutiny ústní a tenkého střeva
- kůže a mukóza je kryta vrstevnatým dlaždicovým epitelem, povrch tenkého střeva jen jednoduchým cylindrickým epitelem
 - mukóza ústní dutiny je na některých místech keratinizována

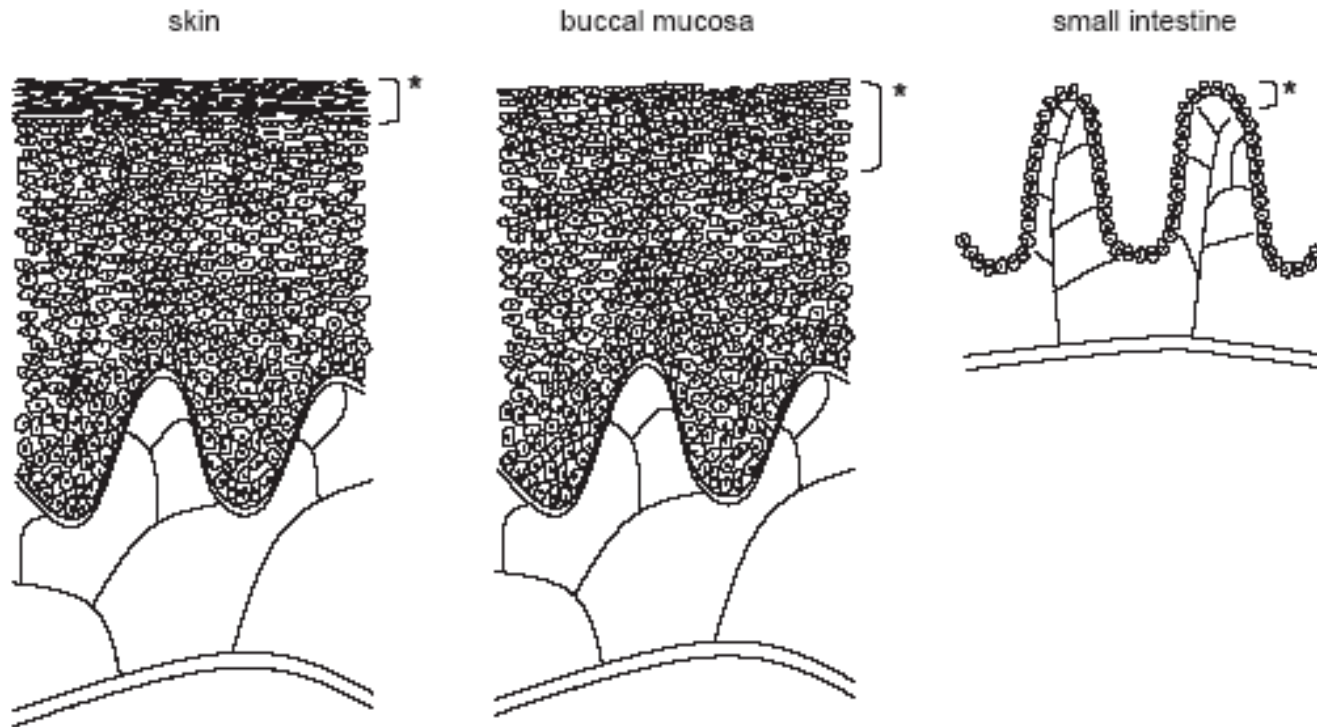
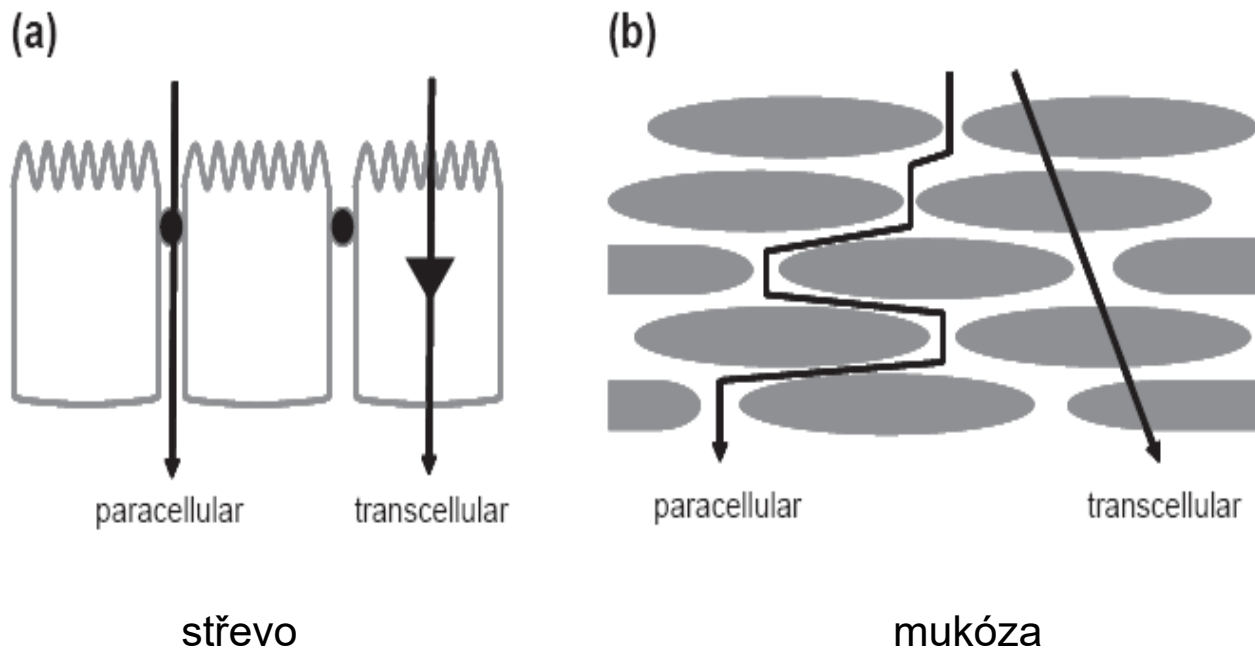


Fig. 1. A structural comparison of the skin, buccal mucosa, and small intestine. The skin and buccal mucosa are covered by a stratified squamous epithelium, whereas the surface of the small intestine consists of a simple columnar epithelium. The region associated with the barrier properties of each tissue is highlighted by the asterisk. This diagram is not drawn to scale.

Transportní cesty léčiv přes mukózní sliznici ve srovnání se sliznicí tenkého střeva

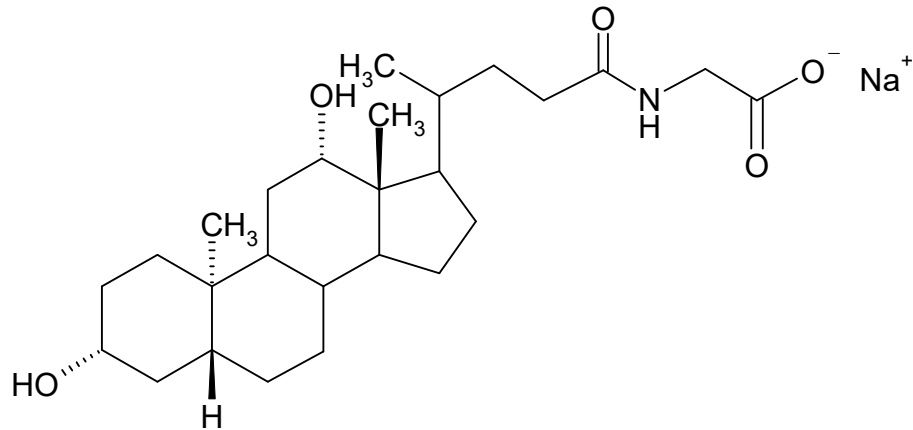


Hlavní strukturní typy urychlovačů bukové absorpce

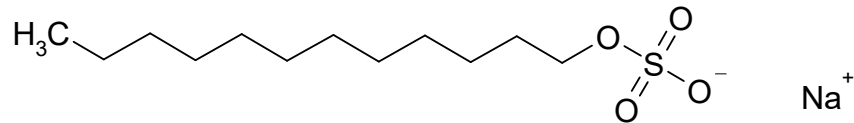
1. Surfaktanty a soli žlučových kyselin
2. Mastné kyseliny
3. Ethanol
4. 1-dodecylazepan-2-on
5. Chitosan

1. Surfaktanty a soli žlučových kyselin

- účinkují na základě působení surfaktantů na intercelulární lipidy mukózy

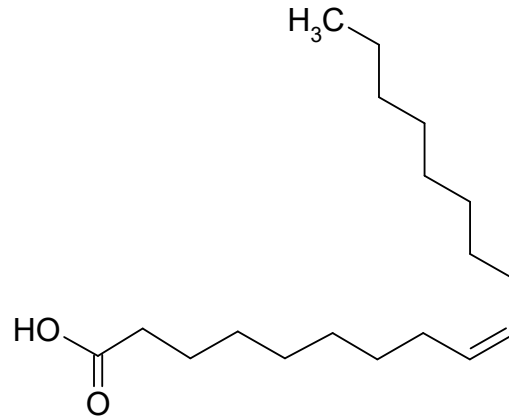


- glykocodeoxycholát sodný -urychlil průnik morfinium-hydrogensulfátu a 2′-,3′-dideoxycytidinu přes prasečí mukózu
- snižuje tvorbu H-můstků mezi permeantem a lipidy mukózy (prokázáno FT-IR)



- dodecylsulfát sodný (laurylsíran sodný) – urychluje průnik kofeinu přes prasečí mukózu v koncentracích vyšších než kritická micelární koncentrace

2. Mastné kyseliny



kys. olejová – zvýšila permeaci:

- insulinu z gelu na bázi Pluronicu F-127 přes mukózu potkana
- [D-Ala², D-Leu⁵]-enkefalinu z prostředí glyceryl monooleátu
- propranololu *in vitro* přes prasečí bukální epitel

MÚ: snižuje uspořádanost lipidů v epiteliální membráně - prokázáno; zvyšuje „rozdělování do epitelu“, tj. log P (epitel/vehikulum) - předpokládáno

3. Ethanol

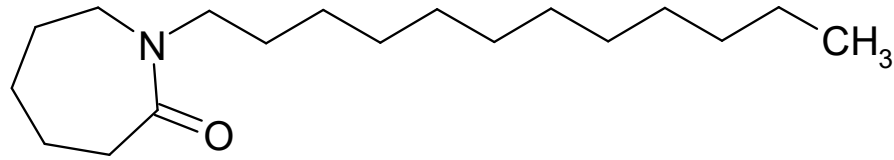
- po kouření druhým nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro vznik karcinomu ústní dutiny; způsobeno jeho schopností urychlovat průnik karcinogenů přes sliznici ústní dutiny

In vitro urychlil přestup

- $^3\text{H}_2\text{O}$ přes mukózu jazyka
- kofeinu přes prasečí mukózu

Pravděpodobný MÚ: narušení uspořádání lipidů, ve vyšších koncentracích extrakce intercelulárních lipidů

4. 1-dodecylazepan-2-on – Azone[®]

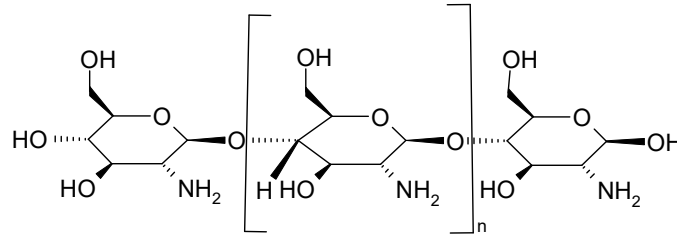


zvýšil průnik:

- kys. salicylové přes lícni mukózu křečka *in vitro* i *in vivo*
- triamcinolon acetonidu přes prasečí mukózu

MÚ: zvýšení fluidity lipidů, snížení jejich „uspořádanosti“

5. Chitosan



chitosan = poly[(1→4)-2-amino-2-desoxy-β-D-glukopyranosa]

Urychlil průnik:

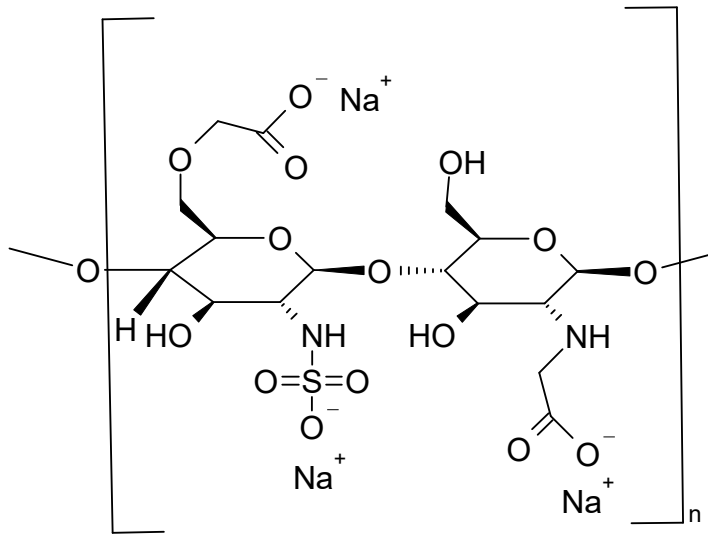
- hydrokortisonu a transformačního růstového faktoru β přes prasečí bukální mukózu
- dextranů přes modelovou membránu z tkáňové kultury buněk bukální mukózy

Předpokládaný MÚ: bioadhezivní charakter chitosanu, vedoucí ke zvýšené retenci podaných látek na povrchu mukózy

Urychlovače intestinální absorpce

- intestinální bariéra brání průniku látek o velké molekulové hmotnosti včetně biomakromolekul (peptidy, polysacharidy)

Chitosan a jeho deriváty



N-sulfonáto-N,O⁵-bis(karboxymethyl)chitosan

- urychlil průnik nízkomolekulárního heparinu přes intestinální epitel *in vitro*

Vybrané použité a doporučené literární zdroje

1. Hrabálek, A., Doležal, P., Škubalová, Z., Farsa, O., Krebs, A. Transdermal penetration enhancers (1999) *Chemické Listy*, 93 (2), pp. 116-119.
http://chemicke-listy.vscht.cz/docs/full/1999_02_107-119.pdf
2. Williams, A.C., Barry, B.W. Penetration enhancers (2004) *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56 (5), pp. 603-618.
3. Magnusson, B.M., Walters, K.A., Roberts, M.S. Veterinary drug delivery: Potential for skin penetration enhancement (2001) *Advanced Drug Delivery Reviews*, 50 (3), pp. 205-227.
4. Enel, S., Hncal, A.A., Drug permeation enhancement via buccal route: Possibilities and limitations (2001) *Journal of Controlled Release*, 72 (1-3), pp. 133-144.
5. Hrabalek, A., Dolezal, P., Farsa, O., Sklubalova, Z., Kunes, J. Esters of 6-dimethylaminohexanoic acid as skin penetration enhancers (2000) *Pharmazie*, 55 (10), pp. 759-761.
6. Nicolazzo, J.A., Reed, B.L., Finnin, B.C. Buccal penetration enhancers - How do they really work? (2005) *Journal of Controlled Release*, 105 (1-2), pp. 1-15.
7. Thanou, M., Henderson, S., Kydonieus, A., Elson, C. N-sulfonato-N,O-carboxymethylchitosan: A novel polymeric absorption enhancer for the oral delivery of macromolecules (2007) *Journal of Controlled Release*, 117 (2), pp. 171-178.