

CHEMICKÉ PROMOTORY VYUŽÍVANÉ V TOPICKEJ APLIKÁCIÍ A ICH SYNERGICKY PÔSOBIACE KOMBINÁCIE

MIROSLAVA ŠPAGLOVÁ, MÁRIA ČUCHOROVÁ,
KAMILA BARTONÍKOVÁ a VERONIKA
ŠIMUNKOVÁ

Univerzita Komenského, Farmaceutická fakulta, Katedra
galenickej farmácie, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava
spaglova@fpharm.uniba.sk

Došlo 4.9.19, prepracované 14.2.20, prijaté 5.3.20.

Kľúčové slová: promotor, penetrácia, permeácia, transder-
málna aplikácia, synergické pôsobenie, SEPA

Obsah

1. Úvod
2. Mechanizmus pôsobenia promotorov penetrácie
3. Klasifikácia promotorov penetrácie
4. Synergický účinok promotorov penetrácie
5. Záver

1. Úvod

Koža je atraktívnym miestom pre priame aplikovanie liekov, pretože je ľahko prístupná a vyznačuje sa dobrou *compliance* pacientov. Jedným z dôvodov obmedzeného množstva transdermálnych liekov dostupných na trhu je problém s prekonaním bariérnej funkcie kože. Strategickým riešením je uľahčenie difúzie a urýchlenie prestupu liečiv cez *stratum corneum* prostredníctvom chemických promotorov penetrácie, prípadne v kombinácii s hydratáciou kože alebo zvýšením jej teploty. Nápomocné môžu byť aj fyzikálne metódy (ionoforéza, elektroporácia, ultrazvukové pôsobenie, mikroihly)^{1,2} či nosičové systémy (lipozómy, niozómy, transferozómy, tuhé lipidové nanočastice a i.)³.

2. Mechanizmus pôsobenia promotorov penetrácie

Chemické promotory penetrácie uľahčujú difúziu liečiva, príp. farmaceuticky aktívnej látky cez kožu viacerými mechanizmami. Najčastejšie narušením vysoko organizovanej intercelulárnej štruktúry lipidovej dvojvrstvy, čím sa zníži rezistencia bariérovej vrstvy *stratum corneum* alebo pôsobením na dezmozómy, ktorých úlohou je zachovávať súdržnosť medzi korneocyty, alebo denaturáciou

intracelulárneho keratínu, prípadne zmenou jeho konformácie. Promotory môžu tiež zabezpečiť zvýšenú hydratáciu *stratum corneum*, čím dôjde k zmene jej vlastností a zvýšeniu rozdeľovacieho koeficienta liečiva medzi kožou a vehikulom. Táto skupina látok sa tiež vyznačuje solubilizačnými schopnosťami. Solubilizáciou liečiva vo vehikule dochádza k modifikácii termodynamickej aktivity liečiva, prípadne vehikula^{1,4}. Vlastnosti ideálneho chemického promotora penetrácie sú zhrnuté v tab. I.

3. Klasifikácia chemických promotorov penetrácie

Chemické promotory penetrácie sú roztriedené zvyčajne podľa ich chemickej štruktúry a nie podľa mechanizmu, akým na kožu pôsobia. Takáto klasifikácia má čisto praktický význam, pretože mnohé promotory môžu účinkovať radom rôznych mechanizmov v závislosti od ich fyzikálno-chemických vlastností⁶. Prehľadné triedenie chemických penetračných promotorov na základe chemickej štruktúry spolu s príkladmi najčastejšie používaných promotorov uvádza tab. II.

Najprirrodzenejším promotorom penetrácie je voda, ktorá môže vo vnútri tkaniva modifikovať rozpustnosť liečiva a pozmeniť distribúciu liečiva z vehikula do kože. Mechanizmus účinku, ktorým voda urýchľuje penetráciu, nie je celkom jasný. Podľa istej hypotézy sa vodné póry, prítomné v lipidovej dvojvrstve *stratum corneum* za normálnych podmienok ako rozptýlené a nespojité, v stresových podmienkach (napr. pri nadmernej hydratacii alebo ionoforéze) rozšíria a spoja tak, že vytvárajú súvislé kanáliky. Ich prítomnosť významne urýchli penetráciu liečiva⁸.

Etanol a izopropylalkohol sú najčastejšie alkoholy používané na podporu penetrácie liečiv. Modifikujú bariérovú funkciu kože prostredníctvom fluidizácie lipidov, ich

Tabuľka I
Vlastnosti ideálneho chemického promotora penetrácie⁵

Vlastnosti ideálneho promotora
Farmakologicky inertný
Nealergizujúci, netoxický
Rýchle pôsobenie, s predvídateľnou dĺžkou trvania
Po jeho odstránení z kože, obnovenie bariérnej funkcie kože
Dočasné zníženie bariérnej funkcie kože bez straty endogénneho materiálu
Kozmeticky prijateľné vlastnosti pre dermálnu aplikáciu (bez chuti, farby a vône)
Cenovo dostupný

Tabuľka II

Klasifikácia chemických promotorov penetrácie na základe chemickej štruktúry a príklady najpoužívanejších

Chemická skupina	Promotor
Alkoholy	etanol, propanol, dekanol, oktanol
Glykoly	propylénglykol
Amidy	Azón [®] (1-dodecylazacykloheptán-2-ón / laurokapram)
Alifatické kyseliny	kyselina laurová, kyselina olejová, kyselina linolénová
Estery	etylacetát, butylacetát, metylacetát, izopropylmyristát, izopropylpalmitát
Étery	Transkutol [®] (dietylénglykol monoetyléter)
Tenzidy	laurylsulfát sodný, benzalkónium chlorid, cetylpyridínium chlorid, cetyltrimetylamónium bromid, polysorbáty (Tween [®] 20, Tween [®] 60, atď.), dodecylbetaín
Sulfoxidy	dimetylsulfoxid (DMSO), decylmetylsulfoxid (DCMS)
Pyrolidóny	N-metyl-2-pyrolidón, 2-pyrolidón
Fosfolipidy	fosfatidyleholín, fosfatidyletanolamín
Oxazolidíny	4-decyloxazolidín-2-ón
Terpény a ich deriváty	D-limonén, 1-mentol, 1,8-cineol, eugenol, neridol, farnesol
Esenciálne oleje	eukalyptový

extrakciou a zmenou usporiadania. Promotorové schopnosti etanolu a iných alkoholov podporuje aj fakt, že alkoholy patria k veľmi dobrým rozpúšťadlami a solubilizátormi⁹. Rýchle odparovanie alkoholov však limituje ich využitie. Navyše prípravky s vysokým obsahom alkoholov s malým uhlíkatým reťazcom kožu vysušujú. Nasýtené a nenasýtené vyššie alifatické alkoholy sú v tomto smere výhodnejšie⁷.

Účinnými promotorami penetrácie sú aj vyššie alifatické kyseliny. Ich pôsobenie spočíva v modifikácii a narušení lipidovej matrix v *stratum corneum*¹. Aungst a spol.¹⁰ sledovali vplyv dĺžky uhlíkového reťazca týchto kyselín na zlepšenie permeácie naloxonu cez ľudskú kožu v podmienkach *in vitro*. Najväčší účinok mali vyššie alifatické kyseliny s dvanástimi uhlíkmi. Alifatické kyseliny s kratším reťazcom nemajú dostatočnú lipofilitu, zatiaľ čo kyseliny s dlhším reťazcom preukazujú vysokú afinitu k lipidom v *stratum corneum*, čím zabezpečujú nielen svoju vlastnú permeáciu, ale aj permeáciu liečiv. Tiež sa zistilo, že nenasýtené masťné kyseliny, hlavne v *cis*-konformácii, preukazujú lepší účinok na permeáciu naloxonu cez ľudskú kožu, ako im zodpovedajúce nasýtené alifatické kyseliny. Zvýšenie počtu dvojitéch väzieb v reťazci z jednej (kyselina olejová) na dve (kyselina linolová), prípadne tri (kyselina linolénová) vyvolá výrazné zlepšenie penetrácie naloxonu¹⁰.

Povrchovo aktívne látky solubilizujú nielen liečivá, ale aj lipidy v *stratum corneum*. Kationové a aniónové tenzidy interagujú s intercelulárnymi proteínmi, čím vyvolávajú dráždenie kože. Neiónové tenzidy sa považujú za menej toxické, s najnižším iritačným potenciálom na kožu. Práve preto sú častejšie používanými promotorami penetrácie v topických prípravkoch ako spomenuté iónové tenzidy¹.

Jedným z najstarších a najlepšie preskúmaných chemických promotorov penetrácie je dimetylsulfoxid

(DMSO). Ide o silné, univerzálne, aprotické rozpúšťadlo bez farby a vône. Obrovské množstvo štúdií preukázalo podporný účinok DMSO pri prestupe hydrofilných aj lipofilných liečiv cez kožu. Spôsobuje zmenu štruktúry medzibunkového keratínu a interaguje s lipidmi *stratum corneum*. Je súčasťou mnohých dermálnych produktov ako kosolvent, či solubilizátor liečiv. Má aj vlastný terapeutický účinok¹¹. Používal sa lokálne na liečbu systémového zápalu, avšak pre mnohé nežiaduce účinky dnes už len na veterinárne účely¹². Hoci pôsobí ako výborný promotor, jeho použitie sprevádzajú mnohé nedostatky. Účinok DMSO je dávko závislý, pričom koncentrácia potrebná pre dosiahnutie optimálnej promotorovej aktivity prekračuje 60 %. Aplikácia takýchto vysokých koncentrácií môže na koži vyvolať erytém, urtikáriu, šupinatenie, prípadne pálenie. Ďalším nežiaducim účinkom, ktorý limituje použitie DMSO v topických prípravkoch, je tvorba metabolitu dimetylsulfidu spôsobujúceho zápach z úst¹³. Spomenuté nevýhody obrátili pozornosť na skúmanie zlúčenín, ktoré sú štruktúrne príbuzné sulfoxidom. Patrí medzi ne napr. dimetylacetamid (DMAC) a dimetylformamid (DMF). Aplikácia DMSO, DMAC ako aj DMF na ľudskú kožu vyvolá denaturáciu intercelulárných proteínov, konformáciu ich štruktúry, interakciu s intercelulárnou matrix *stratum corneum*, a tak uľahčí prestup liečiva z prípravku do kože^{12,14}.

Pyrolidóny a im podobné látky tiež účinkujú ako penetračné promotory pre hydrofilné a lipofilné liečivá. Ovplyvňujú priepustnosť membrány, v ktorej navyše vytvárajú „rezerváre“ uvoľňujúce liečivo po dlhšiu dobu¹².

Terpény vyskytujúce sa v esenciálnych olejoch sa tiež často používajú ako promotory permeácie hydrofilných aj lipofilných liečiv. Mechanizmus pôsobenia terpenov spočíva v zvýšení rozpustnosti liečiva v lipidoch kože, ako aj v narušení organizácie lipidov a proteínov v *stratum corneum*¹. Vzhľadom k tomu, že nespôsobujú takmer žiad-

ne podráždenie pokožky, považujú sa za relatívne bezpečné. Polárne terpény (mentol, 1,8-cineol) podporujú penetráciu hydrofilných zlúčenín. Naopak, nepolárne (napr. D-limolén) podporujú penetráciu lipofilných zlúčenín¹⁵. Kang a spol.¹⁶ hodnotili vplyv fyzikálno-chemických vlastností 49 terpenov a terpenoidov na ich promotorové schopnosti prostredníctvom porovnania permeačného koeficientu haloperidolu cez vypreparovanú ľudskú kožu. Z výsledkov vyplýva, že ideálny terpénový promotor sa vyznačuje minimálne jednou alebo kombináciou nasledovných vlastností: je hydrofóbny, pri laboratórnej teplote je kvapalný, obsahuje esterovú alebo aldehydovú funkčnú skupinu a je buď triterpénom alebo tetraterpénom¹⁶. Ďalšia vedecká práca hodnotila vplyv koncentrácie terpenov (0,25 až 2,5 %; v/v) na ich promotorové schopnosti. Zistilo sa, že permeačná rýchlosť diklofenaku soďného narastá so zvyšujúcou sa koncentráciou použitého terpénu, ale len v prípade troch najúčinnjších terpenov (nerolidol, farmezol, karvón)¹⁷.

Prírodnú ochranu pokožky pred vysychaním zabezpečuje prirodzený zvlhčujúci faktor (NMF). Ide o skupinu hygroskopických molekúl, medzi inými aj glycerol a močovinu, ktoré sa s obľubou používajú v dermálnych farmaceutických a kozmetických prípravkoch¹⁸. Močovina (urea) sa používa pri liečbe mnohých kožných ochorení, napr. psoriázy a ichthyózy. Uľahčuje permeáciu cez kožu hydratáciou rohovinovej vrstvy. Pri vysokých koncentráciách má aj keratolytické účinky a umožňuje tvorbu hydrofilných difúzných kanálikov v *stratum corneum*. Syntetizované cyklické analógy močoviny, biodegradovateľné netoxické molekuly zložené z polárnej funkčnej skupiny a esterovej skupiny s dlhým reťazcom v mnohých prípadoch vykazujú lepšie promotorové schopnosti v porovnaní so samotnou močovinou^{12,19}.

Hoci sa mnoho štúdií zameriava na využitie fosfolipidov ako nosičov topicky aplikovaných liečiv (ako sú napr. lipozómy, etozómy, transferozómy), niektoré štúdie sledovali ich promotorovú aktivitu v „ne-nosičovej“ forme. Napríklad prestup teofylínu cez kožu myši bol uľahčený použitím disperzie fosfatidylcholínu v propylénglykole (1%) v koncentrácii, pri ktorej ešte nedochádza k vytvoreniu lipozómov. Rovnakými fosfolipidmi bol uľahčený aj prestup indometacínu cez kožu potkana. Lecitín zlepšoval aj permeáciu diklofenaku cez kožu potkana v podmienkach *in vivo*. Zabránením odparovaniu vody z povrchu kože sa nepriamo zvyšuje jej hydratácia¹².

Prvou zlúčeninou špeciálne navrhnutou na účely zlepšenia penetrácie liečiv bol Azón[®], chemickým názvom 1-dodecylazacykloheptán-2-ón. Azón[®] je vysoko lipofilný ($\log P_{\text{octanol/voda}} = 6,2$). Je rozpustný vo väčšine organických rozpúšťadiel a sám je výborným rozpúšťadlom širokej škály liečiv (steroidy, antibiotiká, antivirotiká). Nie je dráždivý a toxický (LD₅₀ pre potkany je 9 g kg⁻¹). Neprejavuje vlastnú farmakologickú aktivitu, zaznamenal sa len mierny antivirotický účinok. Podobne ako v prípade väčšiny promotorov penetrácie, aj účinok Azónu[®] významne závisí od jeho koncentrácie. Najlepší účinok preukazuje v nízkych koncentráciách, obvyčajne 0,1–5 % (cit.^{12,20}). Pôsobí priamo na lipidovú dvojvrstvu *stratum corneum*.

Zvýšením jej fluidity zlepšuje penetráciu liečiv. Tento mechanizmus jeho pôsobenia bol objasnený sledovaním teploty fázového prechodu pomocou skúšky turbidity a fluorescenčnou technikou pyrénového exciméru²¹. Porovnanie vplyvu Spanu[®] 20 a Azónu[®] na kompresiu modelu kože reprezentujúcu fluidnosť *stratum corneum* dokázalo, že obidva promotory sú v tomto smere veľmi podobne účinné²².

Transkutol[®] je silným solubilizátorom mnohých liečiv. Je netoxický a biokompatibilný s kožou. Našiel svoje uplatnenie nie len vo farmácii, ale aj v kozmetike a potravinárstve. V dermálnych prípravkoch solubilizuje farmaceuticky aktívne látky, ktoré sú nerozpustné v bežných rozpúšťadlách, ako je etanol, či propylénglykol. V transdermálnych prípravkoch predlžuje depotné uvoľňovanie alebo zlepšuje systémovú absorpciu^{23,24}. Mnohé štúdie dokázali, že výrazne zlepšuje prenikanie látok do kože, najmä, ak je použitý v kombinácii s ďalším kosolventom^{25,26}.

„SEPA“ (z angl. soft enhancement of percutaneous absorption) promotory je spoločné pomenovanie skupiny zlúčenín špeciálne navrhnutých na „jemné“ zlepšenie penetrácie a absorpcie liečiv¹. Táto podpora absorpcie je dočasná a reverzibilná, vďaka rýchlemu štiepeniu promotorov. Ich aktivita je najvyššia v koncentrácii 5–10 %, avšak ani vyššie koncentrácie do 20 % nespôsobujú vážnejšie vedľajšie účinky. Príkladmi „SEPA“ promotorov sú *N*-nonyl-1,3-dioxolány, *N*-acetyl prolinátové estery (ako napr. pentyl- a oktyl-*N*-acetylprolinát), alkyldioxány (napr. 1-alkyl-3-β-D-glukopyranozyl-1,1,3,3-tetrametyldisiloxán), transkarbám (napr. 5-(dodecyloxykarbonyl)pentylamónium-5-(dodecyloxykarbonyl)-pentylkarbamát), iminosulfurán (napr. *N*-hexyl,*N*-benzoyl-*S,S*-dimetyliminosulfurán), kapsaicínové deriváty, kyselina škoricová, terpény a i.²⁷

Pomocou sledovania infračerveného spektra Fourierovej transformácie, diferenciálnej skenovacej kolorimetrie a elektónovej mikroskopie sa dokázal vplyv „SEPA“ promotorov na *stratum corneum*. Tieto promotory reorganizujú lipidy rohovinovej vrstvy, čím zvyšujú jej fluidnosť. Sú vhodnými promotormi pre nesteroidné antiflogistiká, vazodilatátory, kortikoidy, anestetiká, antibiotiká a antivirotiká^{1,27}. V odbornej literatúre sa však pojem SEPA nevzťahuje len na skupinu jemne pôsobiacich promotorov, ale ide aj o komerčné pomenovanie konkrétnej zlúčeniny zo skupiny promotorov (SEPA 0009: 2-*N*-nonyl-1,3-dioxolán)²⁸. Aktivita tohto promotora sa sledovala v dermálnom prípravku na podporu rastu vlasov. Výsledky dokazujú pozitívny vplyv na podporu penetrácie minoxidilu pri 10% obsahu SEPA 0009 v prípravku v porovnaní s komerčným roztokom. Navyše výsledky boli aj esteticky prijateľnejšie, pretože prípravok neobsahoval tradične obsiahnutý propylénglykol, ktorý zanecháva lepivý pocit na koži²⁹.

Ako účinné promotory sa osvedčili aj mnohé estery, napr. alkylestery, estery benzoátu a vyšších alifatických kyselín⁷.

Efektívnosť chemických promotorov možno vyhodnotiť na základe tzv. pomeru zlepšenia (*ER*):

$$ER = Q_e / Q_c$$

kde Q_e predstavuje množstvo liečiva, ktoré permeovalo do alebo cez kožu za použitia promotora a Q_c je množstvo liečiva, ktoré permeovalo do alebo cez kožu z kontrolnej vzorky bez použitia promotora³⁰.

4. Synergický účinok chemických promotorov penetrácie

Limitujúcimi faktormi zlepšenia transkutánneho transportu liečiv prostredníctvom chemických penetračných promotorov je veľká molekulová hmotnosť liečiv a dráždivé pôsobenie vyšších koncentrácií týchto látok, ktoré sú potrebné na dosiahnutie penetračného zlepšenia. Za účelom predísť spomenutému problému sa začali promotory aplikovať v kombináciách vyvolávajúcich synergické pôsobenie²⁷. V odbornej literatúre sú často označované ako „SCOPE“ promotory (z angl. Synergistic Combination of Penetration Enhancers)³¹. Tieto zmesi promotorov môžu vykazovať vyššiu silu, ako keď sa použijú samostatne, z dôvodu kombinácie rôznych mechanizmov pôsobenia na kožu. Typickým príkladom sú roztoky propylénglykolu s amfifilnými tenzidmi. Už spomenutou najvýznamnejšou výhodou je zníženie koncentrácie jednotlivých promotorov, čo má za následok minimalizovanie ich dráždivého pôsobenia a toxicity³².

Synergia sa dá objektívne kvantifikovať pomocou parametra S ako „miera interakcie“ medzi dvomi promotormi, teda pomer zlepšenia penetrácie zmesi k váženému priemeru zlepšenia penetrácie jednotlivých zložiek tejto zmesi.

$$S = E_{AB}^{X,Y} / X \cdot E_A^Y + (1-X) \cdot E_B^Y$$

kde $E_{AB}^{X,Y}$ je pomer zlepšenia penetrácie pomocou zmesi obsahujúcej promotory A a B v celkovej koncentrácii Y % a X je hmotnostný pomer promotora A. E_A^Y a E_B^Y je pomer zlepšenia penetrácie samostatne použitých promotorov A a B v tej istej koncentrácii Y %. Pokiaľ je parameter $S > 1$, je indikovaná tzv. pozitívna synergia, čo v praxi poukazuje na potenciálne využitie pre transdermálnu aplikáciu. V prípade, že $S < 1$, znamená to negatívnu synergiu, resp. zníženie potenciálu permeability pri zmiešaní jednotlivých promotorov (napr. kombinácia aminov s terpénmi alebo azónom). Ak $S = 1$, permeačný potenciál zmesi promotorov nevykazuje žiadnu zmenu^{6,33}.

Karande a Mitragotri⁶ uvádzajú jednoduchý spôsob klasifikácie synergických zmesí založený na spôsobe, akým sú tieto zmesi z jednotlivých zložiek pripravené:

1) Zmes rozpúšťadiel – veľkú skupinu chemických promotorov tvorí voda, mastné kyseliny, alkoholy, glykoly. Zmes dvoch alebo viacerých rozpúšťadiel dokáže zvýšiť transdermálny tok liečiva zmenou termodynamickej aktivity (napr. zvýšením stupňa nasýtenia) alebo špecifickými interakciami so *stratum corneum*⁶.

2) Zmes promotorov vo vehikule – používajú sa najmä v prípade transdermálnych náplastí alebo v transdermálnych prípravkoch, v ktorých nie je žiaduca vysoká koncentrácia promotorov v roztokoch (v niektorých prípadoch vysoké koncentrácie rozpúšťadiel môžu poškodiť

desmozómy a intercelulárne lipidy). Vďaka obsahu vody, oleja a tenzidu, prípadne zmesi tenzidov možno aj zložené systémy, ako sú mikroemulzie a nanoemulzie, považovať za potenciálne synergicky pôsobiace promotory penetrácie liečiv. Nanoemulzie typu *o/v* s veľkosťou kvapiek 100 až 500 nm sú relatívne stále a nepodliehajú fázovej separácii počas skladovania. Ich vnútorná lipofilná fáza je vhodná na distribúciu lipofilných látok. Mikroemulzie vznikajú spontánne v úzkej oblasti zloženia vody, oleja a zmesi tenzidov. Sú termodynamicky stále a opticky izotropné. Tieto dynamické systémy s kontinuálne fluktujúcim medzifázovým rozhraním sa vyznačujú vysokou solubilizačnou schopnosťou¹⁹. Mnohé vedecké práce potvrdzujú ich pozitívny vplyv na penetráciu topicky a transdermálne pôsobiacich liečiv^{34–38}. Tieto koloidné systémy sa používajú buď ako samotné vehikulá alebo ako solubilizátory liečiv pre ich lepšie spracovanie do liekovej formy, najčastejšie gélov^{39,40}. Osobitý záujem vzbudili nanodisperzné systémy s obsahom prírodných tenzidov, napr. lecitín, ktoré sa zdajú byť efektívnejšie ako lipozómy, pretože dokážu liečivo dopraviť do hlbších vrstiev kože⁴¹.

3) Eutektické zmesi – tuhé liečivá, ktorých skupenstvo bolo zmenené do koncentrovaného olejového roztoku, vykazovali pri laboratórnej teplote zvýšenú permeáciu vďaka vysokej termodynamickej aktivite vo vehikule. Teplota topenia liečiva je nepriamo úmerná jeho lipofilite a rozpustnosti v lipidových štruktúrach kože. V dôsledku toho, zníženie teploty topenia vedie k zvýšenej transdermálnej permeácii.

Promotory patriace do tejto skupiny sú zaujímavé tým, že tvoria s liečivom zmes s nízkou teplotou topenia, čím sa zlepšuje jeho rozdeľovací koeficient a zároveň pôsobia priamo na koži vyššie spomenutými mechanizmami⁶.

4) Vezikuly – koloidné systémy, ako napr. niozómy, etozómy, transferezómy, lipozómy. Zloženie jednotlivých systémov má vplyv na ich fyzikálno-chemické vlastnosti, ako napr. náboj, veľkosť častíc, termodynamickú aktivitu, štruktúru, elasticitu dvojvrstvy, čo môže spolu s interakciami so zložkami kože viesť k uľahčeniu prestupu liečiva⁴².

5) Inklúzne komplexy – ide o komplexy molekúl, v ktorých sa liečivo zapuzdrí v ich jadre. Najrozšírenejšími a najštudovanejšími v rámci využitia na podporu permeácie liečiv sú cyklodextríny⁴².

V dermálnych a transdermálnych systémoch zabezpečujú „SCOPE“ promotory zvýšenie fluxu makromolekúl, nízkomolekulárnych látok aj oligonukleotidov²⁷. Z viac ako 250 známych chemických penetračných promotorov bol vygenerovaný zoznam 32 zlúčenín zastupujúcich každú kategóriu, event. chemickú skupinu. Randomizované zoskupenie týchto zlúčenín do párov viedlo k vytvoreniu 496 kombinácií a jednotlivé variácie promotorov v percentuálnom zastúpení od 0 do 2 % k vytvoreniu až 25 000 potenciálnych dvojíc promotorov. Z tohto zoznamu 20 % bolo analyzovaných prostredníctvom INSIGHT (z angl. *In vitro* Skin Impedance Guided High Throughput) skriningu. Ako najperspektívnejšia sa ukázala dvojica laurylsíranu sodného (LSS) a fenylniperazínu (FP), ktorých pôsobenie malo za následok zlepšenie permeability

makromolekúl (napr. inulínu) cez kožu prasiat 80- až 100-násobne v porovnaní s pasívnou permeabilitou inulínu. Tá istá dvojica promotorov podporila permeabilitu metotrexátu, nízkomolekulárneho heparínu, LHRH a oligonukleotidov 50- až 100-násobne. *In vivo* štúdie na bezsrstých potkanoch potvrdili signifikantne vyššiu permeáciu syntetického analógu LHRH (leuprolid acetátu) v porovnaní s kontrolným roztokom v dôsledku synergicky pôsobiacich promotorov LSS a FP (cit.⁴³). Lee a spol.⁴⁴ sledovali synergický účinok promotorov *N*-lauroylsarkozínu (NLS) a sorbitan-monooleátu (SMO) na transdermálny prestup magainínu. Ako je všeobecne známe, lauroylsarkozín vykazuje značnú promotorovú aktivitu. Dokáže zvýšiť permeáciu magainínu až 47-násobne. Nevýhodou je nutnosť vysokých koncentrácií často vyvolávajúcich podráždenie kože. V kombinácii so sorbitan-monooleátom sa jeho iritačný potenciál znižuje. Vedecká práca hodnotila niekoľko rôznych kombinácií hmotnostných pomerov uvedených promotorov a zistila, že na permeáciu magainínu má najlepší účinok pomer 0,6:0,4 (NLS : SMO) vzhľadom k stanovenému pomeru zlepšenia (ER) a dráždivému potenciálu (IP).

Synergický účinok promotorov penetrácie dokazuje rad ďalších vedeckých štúdií. V jednej z nich sa sledoval vplyv 10 rôznych promotorov na penetráciu galantamínu z transdermálnej náplasti. Kombinácia účinku limonénu a kyseliny olejovej zvýšila flux galantamínu 2,7-násobne, zatiaľ čo použitie samotného limonénu len 1,7-násobne⁴⁵.

Transkutol[®] spolu s propylenglykolom signifikantne zvýšili flux klonazepamu uvoľneného z karbopolového gélu cez syntetickú membránu, avšak tento vplyv nepotvrdila *ex vivo* permeačná skúška cez kožu zajaca²⁵. Ďalšia štúdia preukázala 2-násobne vyšší pomer zlepšenia (ER) v prípade použitia Transkutolu[®] a Azónu[®] na podporu penetrácie naproxénu z gélov Pluronicu[®] F-127 oproti gélu len s obsahom Transkutolu[®] (cit.²⁶).

Nawaz a spol.⁴⁶ hodnotili vplyv dvoch promotorov, Tween[®] 80 a mandľového oleja, na permeáciu klotrimazolu z gélového prípravku. Zatiaľ čo zvyšujúci sa obsah Twenu[®] 80 v géli permeáciu zlepšoval, v prípade mandľového oleja to bolo presne naopak. Zaujímavosťou ostáva, že ich súčasné použitie v prípravku synergicky podporilo permeáciu liečiva⁴⁶.

Významné synergické zvýšenie permeovaného množstva donepezilu z transdermálnych matricových systémov sa dosiahlo vplyvom kombinácie promotorov Brij[®] 30 a Brij[®] 52 (cit.⁴⁷).

Iónové kvapaliny sú intenzívne skúmanou skupinou zlúčenín s mnohorakým uplatnením v praxi. Záujem o ne vzrastá aj vďaka propagácii tzv. „zelenej“ chémie⁴⁸. Samotné zlúčeniny, od ktorých sú iónové kvapaliny odvodené, sú neaktívne alebo slabo aktívne. Jedna z vedeckých prác preverovala vplyv niekoľkých cyklických zlúčenín, patriacich medzi mono- a dikatiónové deriváty 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktánu a soli dialkylmorfolínia na transdermálny prestup diltiazemu cez kožu bezsrstého potkana. Optimálne výsledky spomedzi hodnotených vykazoval bromid *N*-metyl-*N*-decylmorfolínia vzhľadom k rovnováhe medzi aktivitou promotora a jeho cytotoxicitou^{49,50}. Iónové

kvapaliny podporujú transdermálny prestup malých aj veľkých molekúl, napr. aj inzulínu³². Tanner a spol.⁵⁰ sledovali vplyv iónových kvapalín a eutektických rozpúšťadiel na transdermálny prestup inzulínu. Zlepšenie transportu inzulínu bolo závislé od zloženia zmesi. Zatiaľčo súčasné použitie cholínu a kyseliny geraniovej podporuje prestup makromolekuly, v prípade samostatného použitia kyseliny geraniovej boli zaznamenané opačné výsledky. Ako ďalej autori v práci uvádzajú, vlastnosti eutektického rozpúšťadla (viskozita, miešateľnosť, promotorové schopnosti) môžu byť modifikované prostredníctvom výberu iónov a ich pomeru.

Chemické promotory penetrácie sa s obľubou využívajú aj na zlepšenie fyzikálnych vlastností a penetračných schopností vezikulových a iných nanonosičov liečiv. Mura a spol.⁵¹ porovnávali vlastnosti lipozómov ako nosičov minoxidilu s lecitínovými vezikulami, ktorých hydrofilnú fázu tvoril roztok Transkutolu[®] (5, 10, 20 a 30 %). Množstvo zachyteného liečiva vo vezikulách a v lipozómoch bolo približne rovnaké. Vezikuly s obsahom 5 a 10 % roztoku Transkutolu[®] boli deformovateľnejšie. Všetky transkutolové vezikuly však vykazovali v priebehu 3 mesiacov vyššiu stabilitu v porovnaní s lipozómami, pričom sa sledovala zmena ich veľkosti, stupňa polydisperzity a zeta potenciálu. Výsledky difúznej skúšky dokázali, že transkutolové vezikuly sú schopné dopraviť minoxidil hlbšie do kože⁵¹.

Niekoľko vedeckých prác analyzovalo efekt vzájomného pôsobenia chemických promotorov a fyzikálnych metód, ako je ionoforéza⁵²⁻⁵⁴ či sonoforéza⁵⁵ na zlepšenie permeability liečiv. V mnohých prípadoch sa tiež potvrdil ich synergizujúci účinok.

Ako už bolo spomenuté, existujú aj dvojice promotorov spôsobujúce spomalenie perkutánneho transportu liečiv. Napr. vzájomné pôsobenie 1,4-cyklohexándiolu a 1,2-hexándiolu malo za následok spomalenie absorpcie metronidazolu (pomer spomalenia = 0,40–0,69), čo možno vnímať ako výhodu v prípadoch, kedy je potrebné minimalizovať potenciálnu systémovú toxicitu liečiva, zatiaľ čo terapeutická účinnosť pretrvá⁵⁶.

5. Záver

Efektívnosť chemických penetračných promotorov závisí od ich koncentrácie a fyzikálno-chemických vlastností. Ich účinok je špecifický pre dané liečivo, prípadne farmaceuticky aktívnu látku. Možno však poznamenať, že používanie tradičných promotorov spôsobujúcich výraznejšiu deštrukciu *stratum corneum* (DMSO, DMF, DMAC, Azon[®], pyrolidón, tenzidy, alkoholy) je na ústupe. Do popredia sa dostávajú menej dráždivé a jemne pôsobiace látky patriace do skupiny tzv. „SEPA“ promotorov. Mnohé z promotorov dosahujú pozitívne výsledky v zlepšení penetrácie, až keď sú použité vo vysokých koncentráciách, ktoré môžu dráždiť kožu. Kombinácia viacerých promotorov penetrácie môže viesť k synergii ich účinku, čo je v konečnom dôsledku možné veľmi efektívne využiť na zníženie koncentrácie jednotlivých promotov

rov. Ako príklady synergicky pôsobiacich promotorov penetrácie bežne využívaných v technológii liekov možno uviesť vodné roztoky s viacerými rozpúšťadlami (kosolventami), vehikulá s tenzidmi, eutektické zmesi, inklúzne komplexy, a v neposlednom rade aj mikroemulzie a transportné vezikuly.

Zoznam skratiek

DMAC	dimetylacetamid
DMF	dimetylformamid
DMSO	dimetylsulfoxid
ER	pomer zlepšenia (z angl. enhancement ratio)
FP	fenylpiperazín
LD ₅₀	stredná letálna dávka (z lat. <i>dosis letalis media</i>)
LHRH	luteinizačný hormón (z angl. luteinizing hormone releasing hormone)
LSS	laurylsíran sodný
NMF	prírodný zvlhčujúci faktor (z angl. natural moisturizing factor)
NLS	<i>N</i> -lauroylsarkozín
SCOPE	synergické kombinácie penetračných promotorov (z angl. synergistic combination of penetration enhancers)
SEPA	jemné zvýšenie perkutánnej absorpcie (z angl. soft enhancement of percutaneous absorption)
SMO	sorbitan-monooleát

LITERATÚRA

- López-Castellano A., Merino V., v knihe: *Current Technologies to Increase the Transdermal Delivery of Drugs* (Escobar-Chávez J. J., ed.), kap. 2, str. 23. Bentham Science Publishers, Sharjah 2010.
- Pham Q. D., Björklund S., Engblom J., Topgaard D., Sparr E.: *J. Controlled Release* 232, 175 (2016).
- Krajnovič D., Dragicevic N., v knihe: *Percutaneous Penetration Enhancers: Drug Penetration Into / Through the Skin* (Dragicevic N., Maibach H. I., ed.), kap. 24, str. 393. Springer, Berlin 2017.
- Dragicevic N., Maibach H. I.: *Percutaneous Penetration Enhancers: Chemical Methods in Penetration Enhancement*. Springer, Berlin 2015.
- Vitorino C., Sousa J., Pais A.: *Curr. Pharm. Des.* 21, 2698 (2015).
- Karande P., Mitragotri S.: *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* 1788, 2362 (2009).
- Lane M. E.: *Int. J. Pharm.* 447, 12 (2013).
- Elias P. M., Holleran W. M., Feingold K. R., Tsai J., Menon G.: *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 7, 79 (2002).
- Komárek P., Rabišková M.: *Technologie léků*. Galen, Praha 2006.
- Aungst B. J.: *AAPS J.* 14, 10 (2012).
- Anigbogu N. C., Williams B. M., Barry B. W., Edwards H. G. M.: *Int. J. Pharm.* 125, 265 (1995).
- Williams A. C., Barry B. W.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 64, 128 (2012).
- Marren K.: *Phys. Sportsmed.* 39, 75 (2011).
- Barry B. W.: *J. Controlled Release* 6, 85 (1987).
- Haque T., Talukder M. M. U.: *Adv. Pharm. Bull.* 8, 169 (2018).
- Kang L., Yap C. W., Lim P. F. C., Chen Y. Z., Ho P. C., Chan Y. W., Chan S. Y.: *J. Controlled Release* 120, 211 (2007).
- Nokhodchi A., Sharabiani K., Rashidi M. R., Ghafourian T.: *Int. J. Pharm.* 335, 97 (2007).
- Björklund S., Engblom J., Thuresson K., Sparr E.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 50, 638 (2013).
- Mathur V., Satrawala Y., Rajput M.: *Asian J. Pharm.* 4, 173 (2010).
- Batheja P., Sheihet L., Kohn J., Singer A. J., Michniak-Kohn B.: *J. Controlled Release* 149, 159 (2011).
- Beastall J. C., Hadgraft J., Washington C.: *Int. J. Pharm.* 43, 207 (1998).
- López-Castellano A., Cortell-Ivars C., López-Carballo G., Herráez-Domínguez M.: *Int. J. Pharm.* 203, 245 (2000).
- Javadzadeh Y., Adibkia K., Hamishekar H., v knihe: *Percutaneous Penetration Enhancers: Chemical Methods in Penetration Enhancement* (Dragicevic N., Maibach H. I., ed.) kap. 12, str. 195. Springer, Berlin 2015.
- Dexter W. S., Shayne C. G., Marjorie J.: *Food Chem. Toxicol.* 72, 40 (2014).
- Mura P., Faucci M. T., Bramanti G., Corti P.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 9, 365 (2000).
- Escobar-Chávez J. J., Quintanar-Guerrero D., Ganem-Quintanar A.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 31, 447 (2005).
- Parhi R., Suresh P., Mondal S., Kumar P. M.: *Curr. Drug Delivery* 9, 219 (2012).
- Davis A. F., Gyurik R. J., Hadgraft J., Pellett M. A., Walters K. A. v knihe: *Dermatological and Transdermal Formulations* (Walters K. A., ed.) kap. 6, str. 48. CRC Press Taylor & Francis Group, New York 2002.
- Al-Achi A., Gupta M. R., Stagner W. C.: *Integrated Pharmaceutics: Applied Preformulation, Product Design, and Regulatory Science*. J. Wiley, New Jersey 2013.
- Caserta F., Brown W., J., McAuley W. J.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 132, 55 (2019).
- Karande P., Jain A., Mitragotri S.: *Nat. Biotechnol.* 22, 192 (2002).
- Kováčik A., Kopečná M., Vávrová K.: *Expert Opin. Drug Delivery* 17, 145 (2020).
- Ng K. W., Lau W. M., Williams A. C., v knihe: *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement* (Dragicevic N., Maibach H., ed.) kap. 24, str. 373. Springer, Berlin, Heidelberg (2015).
- Sahle F. F., Metz H., Wohlrab J., Neubert R. H.: *Pharm. Res.* 30, 538 (2013).
- Santos P., Watkinson A. C., Hadgraft J., Lane M. E.: *Skin Pharmacol. Physiol.* 21, 246 (2008).
- Singh V., Sharma H., Veerma R., Javed A., Singh M.: *Asian J. Pharm.* 7, 1 (2013).
- Souto E. B., Doktorovova S., Boonme P.: *J. Drug*

- Delivery Sci. Technol. 21, 43 (2011).
38. Kumar K. S., Dhachinamoorthi D., Saravanan R., Gopal U., Shanmugam V.: *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 10, 37 (2011).
 39. Mehta D. P., Rathod H. J., Shah D. P. Shah C. N.: *Res. J. Pharm. Technol.* 8, 118 (2015).
 40. Heuschkel S., Goebel A., Neubert R. H.: *J. Pharm. Sci.* 97, 603 (2008).
 41. Klang V., Valenta C.: *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 21, 55 (2011).
 42. Dragicevic N., Maibach H. I.: *Percutaneous Penetration Enhancers: Chemical Methods in Penetration Enhancement*. Springer, Berlin 2015.
 43. Jain A., Karande P., Mitragotri S., v knihe: *Percutaneous Penetration Enhancers Drug Penetration Into/Through the Skin* (Dragicevic N., I. Maibach H., ed.) kap. 8, str. 137. Springer, Berlin 2017.
 44. Lee H., Park J., Klim Y.C.: *Drug Deliv. Transl. Res.* 8, 54 (2018).
 45. Ameen D., Michniak-Kohn B.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 139, 262 (2019).
 46. Nawaz A., Jan S. U., Khan N. R., Hussain A., Khan G. M.: *Pak. J. Pharm. Sci.* 26, 617 (2013).
 47. Subedi R. K., Ryoo J. P., Moon C., Chun M. K., Choi H. K.: *J. Pharm. Invest.* 42, 1 (2012).
 48. Monti D., Egiziano E., Burgalassi S., Chetoni P., Chiappe C., Sanzone A., Tampucci S.: *Int. J. Pharm.* 516, 45 (2017).
 49. Sidat Z., Marimuthu T., Kumar P., du Toit L. C., Kondiah P. P. D., Choonara Y. E., Pillay V.: *Pharmaceutics* 11, 96 (2019).
 50. Tanner E.L., Ibsen K.N., Mitragotri S.: *J. Controlled Release* 286, 137 (2018).
 51. Mura S., Manconi M., Valenti D., Sinico C., Vila A. O., Fadda A. M. J.: *J. Drug Targeting* 19, 189 (2011).
 52. Wei R., Simon L., Hu L., Michniak-Kohn B.: *Pharm. Res.* 29, 961 (2012).
 53. Prasanthi D., Lakshmi P. K.: *Int. Braz. J. Urol.* 39, 63 (2013).
 54. Rastogi R., Anand S., Dinda A. K., Koul V.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 36, 993 (2010).
 55. Mutalik S., Parekh H. S., Davies N. M., Udupa N.: *Drug Delivery* 16, 82 (2009).
 56. Liu H., Li S., Wang Y., Yao H., Zhang Y.: *Int. J. Pharm.* 311, 182 (2006).
- M. Špaglová, M. Čuchorová, K. Bartoníková, and V. Šimunková** (*Department of Galenic Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Comenius University, Bratislava, Slovakia*): **Chemical Penetration Enhancers in Topical Application and Their Synergistic Combination**
- In the development of a dermal pharmaceutical and cosmetic formulation, the choice of suitable excipients able to deliver the drug or pharmaceutically active substance at the site of their action represents an important factor. The key moment is the passage through the *stratum corneum* that is the least permeable skin layer with the strongest barrier ability. Its permeability can be reversibly changed through a group of special excipients known as chemical penetration enhancers. There are innumerable substances that exhibit enhancer activity and it is more than likely that the number will increase further. The paper provides a brief overview and characteristics of the most important and used enhancers in topical and transdermal application. It draws the attention to synergistic combinations of penetration enhancers by consistently searching for the scientific studies of recent years.
- Keywords:** enhancer, penetration, permeation, transdermal application, synergistic effect, SEPA