

Porsteinn Loftsson

## NÝJAR AÐFERÐIR TIL AÐ HAFA ÁHRIF Á FRÁSOG OG DREIFINGU LYFJA

### INNGANGUR

Það er draumur hvers manns sem fæst við rannsóknir í lyfjafræði að uppgötva nýtt lyf en þetta er þó fjarlægur draumur. Reynslan sýnir að af hverjum 9000 nýjum efnasamböndum sem eru samtengd og rannsökuð með tilliti til lyfhrifa verður aðeins eitt að nothæfu lyfi. Mörg lyf og lyfjaflokkar hafa verið uppgötvuð fyrir „slysi eða með einhverjum happa og glappa aðferðum. Á seinni árum hefur verið reynt að þróa aðferðir sem hægt er að beita við hönnun og rannsóknir á nýjum lyfjum (1). Við rannsóknir á nýjum lyfjum hef ég beitt tveimur kerfisbundnum aðferðum til að hafa áhrif á frásog lyfja inn í líkamann, dreifingu þeirra um líkamann og útskilnað þeirra út úr líkamanum. Þessar aðferðir byggjast annars vegar á forlyfjum og hins vegar á mjúkum lyfjum (sjá skilgreiningu á forlyfjum og mjúkum lyfjum síðar í greininni).

Þegar reynt er að hafa áhrif á frásog, dreifingu og umbrot lyfja með hönnun forlyfja eða mjúkra afeiðna af þekktum lyfjum eru framkvæmdar efnafræðilegar breytingar á lyfjasameindunum. Þetta leiðir til þess að heilbrigðisyfirvöld líta á forlyf og mjúk lyf sem algjörlega ný lyf og krefjast kostnaðarsamra og tímafrekra rannsókna. Þessar rannsóknir geta tekið um eða yfir 10 ár. Því er freistandi að reyna að finna auðveldari aðferðir og um leið ódýrari, sem hægt er að nota til að hafa áhrif á frásog lyfja og dreifingu. Með nýjum og betri lyfjaformum reynast oft gömul og velþekkt lyf betur en ný. Gömul lyf í nýjum búningi fá oft nýtt lækningafræðilegt gildi. Með þetta í huga hef ég rannsakað fléttur (komplexa) lyfja og cýklódextrína og frásog lyfja í gegnum húð.

Mynd 1 á að sýna feril lyfs í líkamanum

Grein þessi er byggð á erindi sem höfundur flutti á ráðstefnu um rannsóknir í læknadeild Háskóla Íslands þann 6. desember 1992. Erindinu var ætlað að gefa stutt yfirlit yfir helstu rannsóknir sem höfundur hefur stundað undanfarið 15 ár.

(2). Við gefum lyf í ákveðnu lyfjaformi, til dæmis töflu. Taflan þarf að sundrast í meltingarveginum og lyfið að leysast upp áður en það getur frásogast út í blóðrásina. Hæfni lyfjaformsins til að láta frá sér lyfið í uppleystu formi ákvarðar lyfjagerðarfræðilegt aðgengi (pharmaceutical availability) lyfsins í lyfjaforminu. Þegar lyfið hefur leyst upp frásogast það út í blóðrásina. Hæfni lyfjasameindarinnar til að frásogast frá meltingarveginum og komast óskaddað framhá lifrinni og út í hina almennu blóðrás líkamans ákvarðar líffræðilegt aðgengi (biological availability) hennar. Aðgengi lyfs skiptist þannig í lyfjagerðarfræðilegt aðgengi og líffræðilegt aðgengi. Eftir að lyfið hefur frásogast út í blóðrásina, dreifist það með blóðrásinni um líkamann, brotnar niður í ýmis virk og óvirk umbrotsefni og að lokum er það skilið út úr líkamanum í óbreyttu formi eða sem umbrotsefni. Yfirleitt nær aðeins lítil hluti lyfsins að tengjast viðtækjum líkamans og valda tilætluðum lyfhrifum. Því má ef til vill líkja venjulegri lyfjameðferð sjúkdóma við að skjóta flugu með haglabyssu. Ef við skjótum nógu oft og nógu lengi tekst okkur sennilega að lokum að aflífa fluguna en flest höglín missa marks og valda spjöllum á umhverfinu. Í rannsóknum mínum hef ég reynt að gera notkun lyfja markvissari þannig að hægt yrði að ná jafngóðum eða betri lækningafræðilegum árangri með minni lyfjaskammti.

Frá því að ég fór að stunda rannsóknir í lyfjafræði hef ég aðallega rannsakað á hvern hátt hægt er að beita ýmsum efnafræðilegum og eðlisefnafræðilegum aðferðum til að hafa áhrif á frásog og dreifingu lyfja í líkamanum. Í rannsóknum mínum hef ég meðal annars haft eftirfarandi til hliðsjónar:

1. Frásog lyfs og dreifing (farmakókinetik lyfs) í líkamanum er meðal annars háð

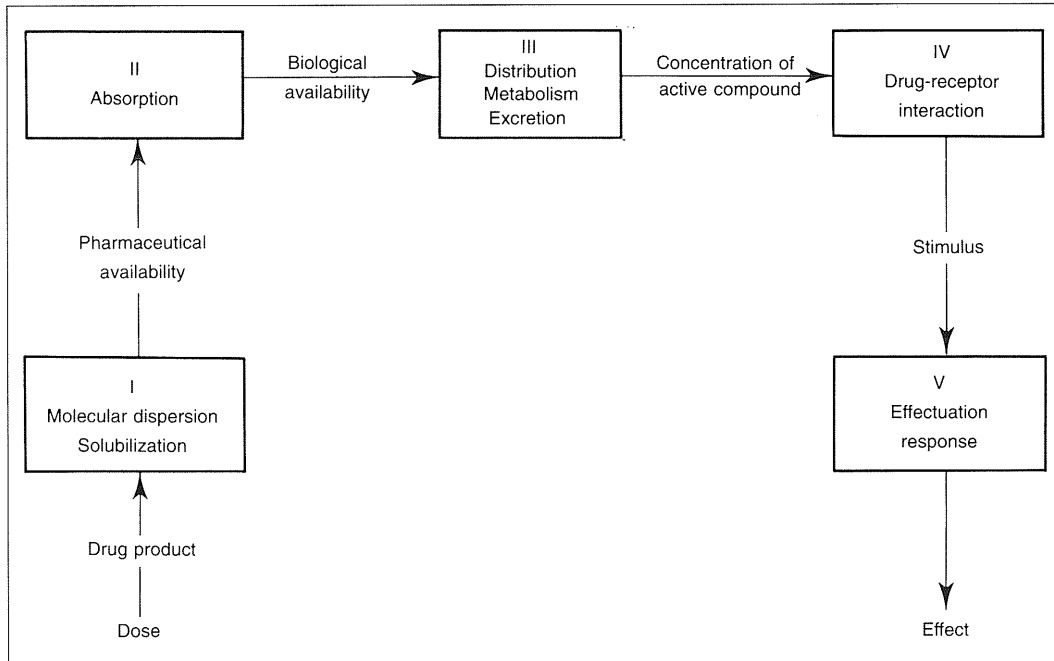


Fig. 1. (I) The molecular dispersion of the drug applied, in its dosage form, which makes the compound available for absorption. This phase has been called the pharmaceutical phase, determining the availability of the drug for absorption by the biological system. (II) The absorption of the drug molecules resulting in the biological availability. (III) The distribution, the metabolic conversion (which comprehends possible bioactivation as well as bioinactivation) and the excretion of the drug. Phases I, II and III represent the pharmacokinetic aspects of the drug action and determine the concentration of the active drug in the target tissue. (IV) The induction of the stimulus often based on an interaction of the drug molecules with specific sites of action or receptors in the target tissue. (V) The stimulus induced, finally leading, via a sequence of biochemical processes, to the response. Reproduced with permission from reference 2.

- fitusækni lyfjasameindarinnar, þar með töldum hæfileikum hennar til að jónast.
2. Lyfhrif lyfs ákvarðast fyrst og fremst af byggingu lyfjasameindarinnar, lögun hennar og hæfni til að tengjast viðtækjum í líkama manna og dýra.
  3. Aukaverkanir lyfs eru oft tengdar myndun virkra umbrotsefna lyfsins í líkamanum. Hægt er að draga úr myndun þessara umbrotsefna með staðbundinni lyfjagjöf eða með því að stjórna á einhvern hátt umbroti lyfsins í líkamanum.

### RANNSÓKNIR Á NÝJUM LYFJUM

**Forlyf:** Forlyf (prodrug) kallast efnasambönd sem eru líffræðilega óvirk en sem breytast í líffræðilega virk efnasambönd, það er að segja lyf, í líkamanum. Þau eru mynduð með því að tengja óvirkar flutningseiningar á sameindir þekktra lyfja. Þessar flutningseiningar klovna frá lyfjasameindunum *in vivo*, oftast með hjálp ensíma. Lyfhrif forlyfja eru þannig

háð umbroti þeirra í lyf í líkamanum. Eina hlutverk flutningseininganna er að hafa áhrif á frásog og dreifingu lyfjanna. Þannig er oft reynt að hafa áhrif á lyfjagerðarfræðilegt og/eða líffræðilegt aðgengi lyfja með myndun forlyfja. Hugtakið forlyf var sennilega fyrst skilgreint árið 1964 í bók sem nefnist »Selective Toxicity« og er eftir Albert (3). Í reynd eru þó forlyf miklu eldri. Gömul lyf eins og metenamín (Hiprex® töflur) og acetýlsalicýlsýra (aspirín) eru forlyf. Í stuttu máli þá var acetýlsalicýlsýra uppgötvuð þannig að faðir þýsks efnafræðings sem nefndist Hoffman þjáðist af liðagigt. Faðirinn tók því stóra skammta af náttúrulegu lyfi sem þá hafði nýlega tekist að samtengja og framleiða í miklu magni. Þetta lyf var natríumsaltið af salicýlsýru. Faðirinn fann fyrir miklum óþægindum í maga við töku lyfsins og vildi sonurinn ráða bót á þessu. Hoffman acetýleraði salicýlsýruna og fékk þá afbrigði (forlyf) salicýlsýru sem var jafnvirkt

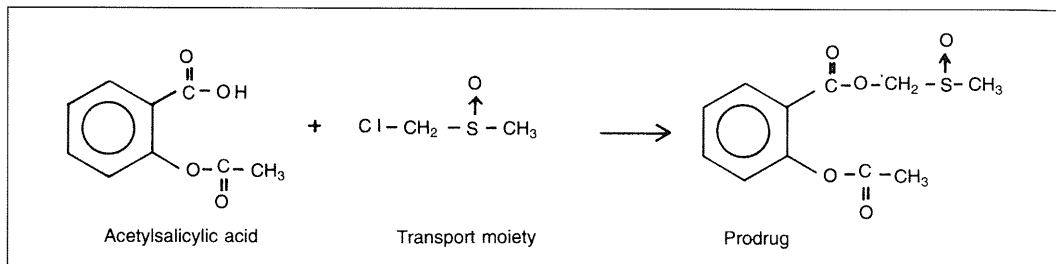


Fig. 2. Formation of an acetylsalicylic acid prodrug.

og salicílsýra en olli minni aukaverkunum. Þetta var árið 1897 (4). Síðar kom í ljós að acetýlsalicýlsýra hefur önnur og meiri lyfhrif en salicílsýra, en það er önnur saga.

Það er enn algengt að acetýlsalicýlsýra valdi óþægindum í maga vegna ertandi áhrifa lyfsins á magaslímhimnuna. Talið er að þessi ertandi áhrif séu bundin við sýruhópinn á acetýlsalicýlsýrusameindinni og að draga megi úr þessum óþægindum með því að tengja við sýruhópinn flutningseiningu sem klofnar frá eftir að lyfið hefur frásogast. Þannig er reynt að mynda forlyf af acetýlsalicýlsýru sem upphaflega var samtengd sem einskona forlyf salicílsýru. Eins og áður hefur komið fram er acetýlsalicýlsýra ester salicílsýru og edíksýru. Eftir að acetýlsalicýlsýra hefur frásogast frá meltingarveginum brotnar hún hratt niður í salicílsýru fyrir áhrif esterasa í blóði ( $t_{1/2} = 13$  til 19 mínútur í mönnum). Ef acetýlsalicýlsýra á að myndast *in vivo* eftir frásog forlyfsins verður flutningseiningin að klofna hraðar frá forlyfinu en acetýl hópurinn (það er edíksýruhópurinn). Fyrir nokkrum árum samtengdi ég þrjár afleiður af acetýlsalicýlsýru (5-7). Af þessum þremur afleiðum brotnaði ein niður í acetýlsalicýlsýru *in vivo* í hundum og telst því vera forlyf (mynd 2).

*In vitro* rannsóknir sýndu einnig að forlyfið brotnar aðallega niður í acetýlsalicýlsýru í plasma úr mönnum við 37°C.

Þetta forlyf acetýlsalicýlsýru er dæmi um forlyf sem er myndað til að draga úr aukaverkunum lyfsins með því að hafa áhrif á frásog þess frá meltingarveginum. Það er einnig hægt að hafa áhrif á dreifingu lyfja í líkamanum með myndun forlyfja. Mörg lyf, svo sem krabbameinslyf og sýklalyf, komast treglega í gegnum blóð-heilahemilinn (blóð-heilaskiljuna). Veldur

þetta oft erfiðleikum þegar meðhöndla á sjúkdóma í miðtaugakerfinu. Á undanföllum árum hef ég ásamt samstarfsmönnum mínum í Bandaríkjunum unnið að hönnun forlyfja sem auðveldar eiga lyfjum að komast í gegnum blóð-heilahemilinn. Flutningseingar þessara forlyfja eru byggðar á píridíníum <-> díhýdrópíridín oxunarkerfi með tvöföldum eiginleikum forlyfs. Mynd 3 sýnir tvöfalt forlyf (for-forlyf) krabbameinslyfsins hydroxylómústíns (8). For-forlyfið er mjög fitusækið og kemst því auðveldlega í gegnum blóð-heilahemilinn. Þegar for-forlyfið hefur farið í gegnum blóð-heilahemilinn oxast flutningseiningin og myndast þá mjög vatnssækin kvarter ammóníum jón (forlyf) sem lokast inni í miðtaugakerfinu. Að lokum klofnar flutningseiningin hægt frá lyfinu. Sá hluti for-forlyfsins sem oxast áður en hann nær inn í miðtaugakerfið skolest hratt út úr líkamanum um nýrun. Þannig reynum við að fá langvarandi staðbundna verkun krabbameinslyfsins í miðtaugakerfinu. Á svipaðan hátt hefur okkur tekist að mynda forlyf penicillínlyfja sem hafa staðbundna verkun í miðtaugakerfinu (9).

**Mjúk lyf:** Eins og áður hefur verið vikið að valda mörg lyf eiturverkunum í líkómum manna og dýra með myndun líffræðilega virkra milli- og umbrotsefna (intermediates and metabolites). Líftími margra þessara eitruðu milliefna í líkamanum er mjög stuttur og því illmögulegt að einangra þau og ákvarða efnafræðilega byggingu þeirra með hefðbundnum aðferðum. Talið er að fjöldi virkra milliefna myndist þegar efni oxast í líkamanum, til dæmis fyrir áhrif p-450 oxygenasa. Því stöðugra sem efnið er þeim mun meiri líkur eru á því að virk milliefni myndist (10). Mjúk lyf eru skilgreind sem líffræðilega virk efnasambönd (lyf) sem

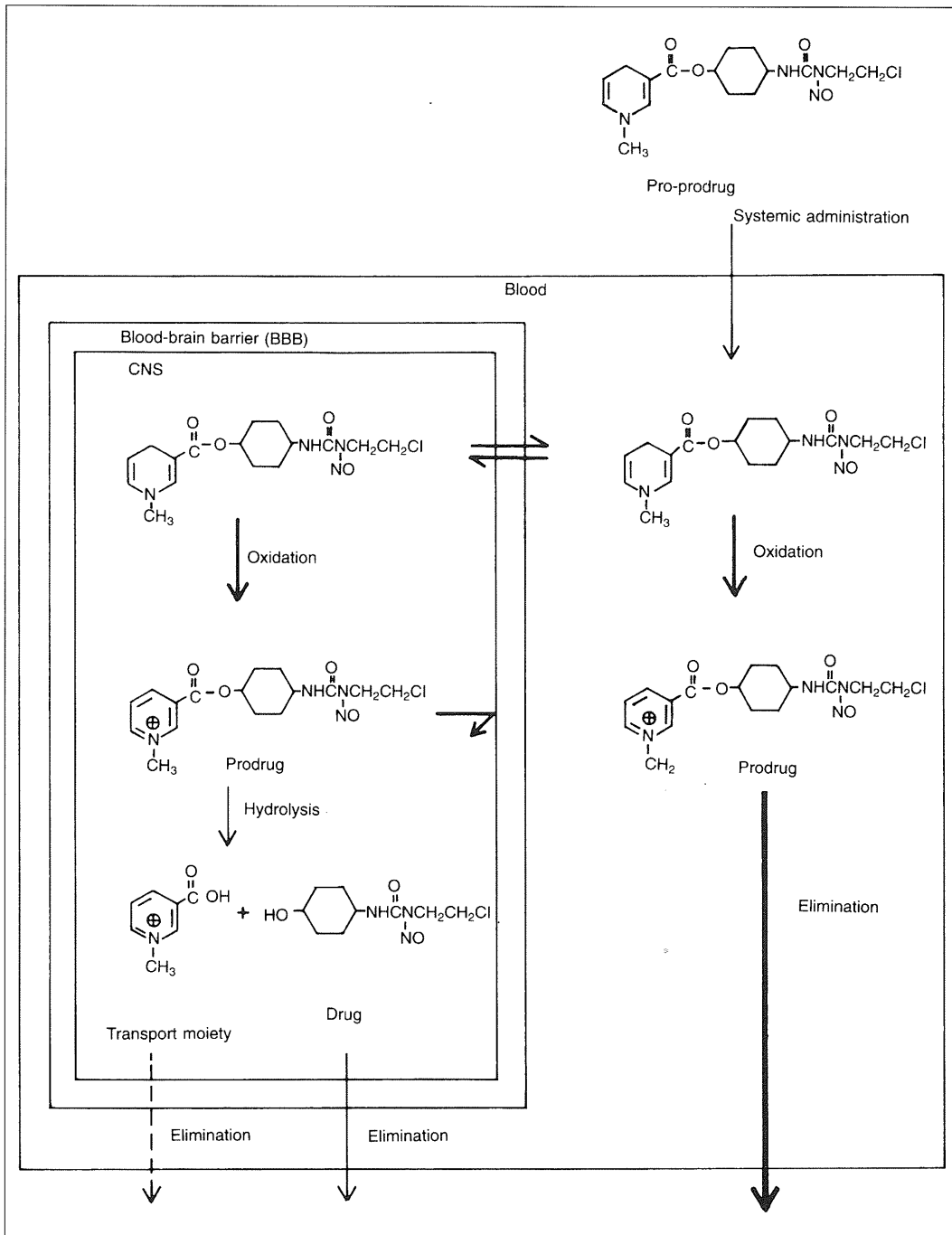


Fig. 3. Principles of a novel chemical delivery system, a pro-prodrug of 4-hydroxy-lomustine.

hafa svipaða efnafræðilega byggingu og þekkt lyf (þau eru afleiður þekktra lyfja) en þau brotna niður *in vivo* í óvirk og óeitruð umbrotsefni eftir að þau hafa kallað fram

tilætluð lyfhrif (11). Við hönnun mjúkra lyfja er leitast við að einfalda umbrotsferla þeirra og koma í veg fyrir myndun líffræðilega virkra milli- og umbrotsefna. Þetta er gert

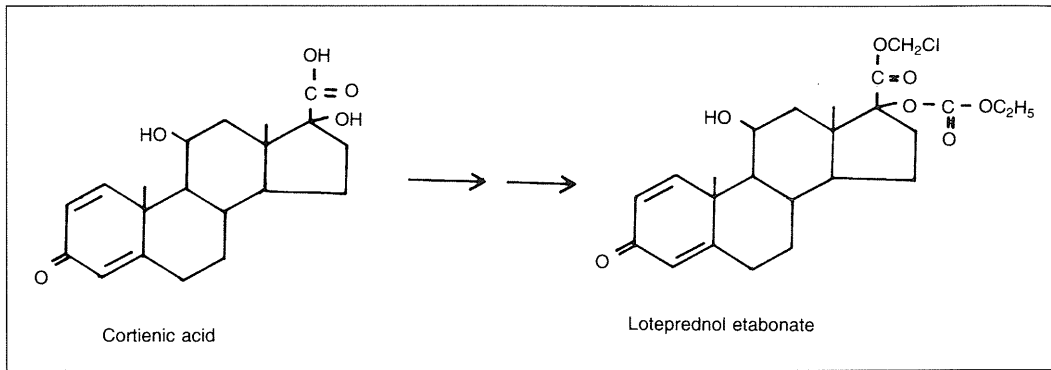


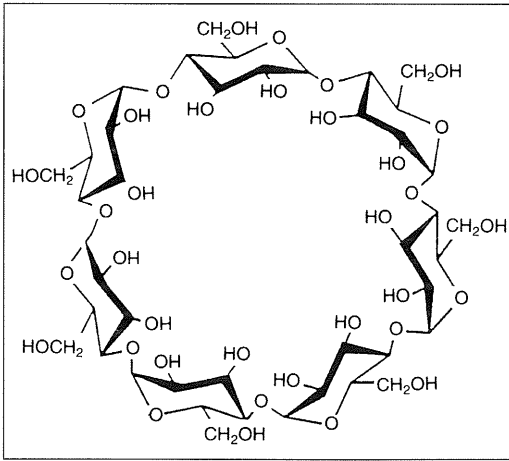
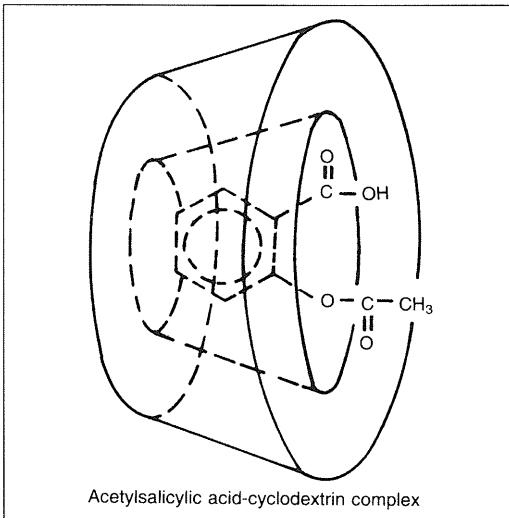
Fig. 4. Formation of the soft corticosteroid, loteprednol etabonate.

með því að koma fyrir í byggingu þeirra veikum tengjum sem rofna auðveldlega fyrir áhrif ensíma í líkamanum. Niðurbrot mjúkra lyfja í líkamanum verður þannig með stjórnanlegum hraða og stefnu, það er þau brotna niður í fyrirfram ákveðin umbrotsefni í líkamanum án myndunar virkra milliefna. Dæmi um mjúkt lyf er barksterinn lóteprednól etabónat (12). Þetta mjúka lyf var myndað á eftirfarandi hátt (mynd 4). Fyrst var fundið óvirkt og óeitrad umbrotsefni stera og fyrir valinu varð kortíensýra. Þá var tveimur byggingareiningum bætt á umbrotsefnið þannig að bygging mjúka sterans líktist virkum efnasamböndum í flokki kortikósterá. Þess var þó vel gætt að þessar byggingaeiningar væru tengdar upphafsefninu (það er umbrotsefninu) með tengjum sem rofna auðveldlega *in vivo*. Fyrir valinu urðu estertengi sem oftast hýdrólýserast auðveldlega í líkamanum. Lyfhrif lóteprednóls etabónats reyndust vera svipuð og lyfhrif betametasóns og rannsóknir á umbroti lyfsins í rottum sýndu að lyfið brotnaði niður í hið fyrirfram ákveðna umbrotsefni. Umbrotsefnið er vatnssækið og skilst auðveldlega út úr líkamanum. Verið er að þróa lyfið sem bólgueyðandi augnlyf. Rannsóknir á mönnum hafa leitt í ljós að þessi mjúki barksteri hefur mun færri aukaverkanir en þeir stera sem nú eru almennt notaðir. Önnur dæmi um mjúka lyf eru mjúkar afleiður beta-blokkera (13).

## RANNSÓKNIR Á NÝJUM LYFJAFORMUM

**Cýklódextrín:** Cýklódextrín er samheiti á flokki náttúrulegra efnasambanda. Þau voru fyrst einangruð árið 1891 og bygging þeirra

var ákvörðuð rétt fyrir seinni heimsstyrjöldina (14). Það var þó ekki fyrr en með tilkomu líftækninnar að hægt var að framleiða þau í nægilegu magni til að hægt væri að rannsaka eðlisefnafræðilega eiginleika þeirra til hlítar. Cýklódextrín eru hringlaga fásýkrungar sem myndaðir eru úr 6 ( $\alpha$ -cýklódextrín), 7 ( $\beta$ -cýklódextrín) eða 8 ( $\gamma$ -cýklódextrín) glúkósaeiningum tengdum saman með  $\alpha$ -(1,4) tengjum (mynd 5). Utan á sameindunum er fjöldi hýdroxyhópa og eru þær því vatnssæknar og leysast því oftast vel upp í vatni. Hið innra, í »bollanum« eða opinu í miðju sameindanna, eru þær fitusæknar. Hægt er að auka vatnsleysanleika margra fitusækinnna lyfja með því að koma þeim fyrir í þessu opi í miðju cýklódextrínsameindanna (mynd 6). Mjög veikir kraftar halda lyfjasameindunum í opinu og losna þær því auðveldlega frá cýklódextrínsameindunum. Rannsóknir hafa sýnt að í lausn eru lyfjasameindirnar á stöðugu flakki inn og út úr opi cýklódextrínsameindanna. Þessar fléttur lyfja og cýklódextrína eru í raun örhuðaðar lyfjasameindir (molecular microencapsulation) sem leiða mjög oft til breytinga á eðlisefnafræðilegum og líffræðilegum eiginleikum lyfjanna, svo sem stöðugleika þeirra, bæði á föstu formi og í lausn, og frásogi (lyfjagerðarfræðilegu aðgengi) þeirra í gegnum lífrænar himnur. Stöðugleiki fléttanna ræðst meðal annars af stærð opsins í miðju cýklódextrínsameindanna, það er hversu vel lyfjasameindirnar falla inn í opið (15-19). Mörg lyf mynda mjög stöðuga fléttu með  $\beta$ -cýklódextríni.  $\beta$ -Cýklódextrín er þó það cýklódextrín sem hefur hvað minnstan leysanleika í vatni. Hægt

Fig. 5.  $\beta$ -Cyclodextrin.Fig. 6. Schematic drawing of an acetylsalicylic acid –  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex in aqueous solution.

er að auka leysanleika  $\beta$ -cýklódextríns í vatni með alkýleringu OH-hópanna. Ein slík hálf-samtengd afleiða er 2-hýdroxýprópýl- $\beta$ -cýklódextrín sem er bæði auðleysanleg í vatni og myndar stöðugar fléttur með fjölmörgum lyfjum (14). Við rannsóknir mínar á áhrifum cýklódextrína á eðlisefnafræðilega og líffræðilega eiginleika lyfja hef ég aðallega notað þessa afleiðu. Ýmsar aðrar cýklódextrínafleiður hafa verið samtengdar, svo sem greinótt cýklódextrín og metýleruð cýklódextrín.

Eins og vikið var að hér að framan er

oft hægt að nota cýklódextrín til að auka vatnsleysanleika fitusækinnna lyfja í vatni og í sumum tilfellum jafnvel margþúsundfaldað leysanleikann. Margir sterar eru torleysanlegir í vatni og eru gjarnan mynduð forlyf af sterunum til að auka vatnsleysanleika þeirra. Dæmi um slík forlyf eru dexametasónfosfat og hýdrókortisónsúkkínat. Þessi forlyf breyta sterasameindunum og gera þær vatnsækna en það dregur úr hæfileikum þeirra til að komast í gegnum fitusækna himnur svo sem hornhimnu augans og slímhimnu munnholsins. Auk þess verða lyfin fyrst virk eftir að flutningseiningarnar, það er fosfat- og súkkínathópurinn, hafa klofnað frá sterasameindunum. Með öðrum orðum, þessi forlyf auka lyfjagerðarfræðilegt aðgengi lyfjanna en draga úr líffræðilegu aðgengi þeirra. Með hjálp cýklódextrína er hægt að auka vatnsleysanleika stera án þess að breyta sterasameindinni og hef ég og samstarfsmenn mínir á þennan hátt náð mjög góðum lækningafræðilegum árangri með hýdrókortisón munnskolvökva. Aðgengi sterans úr þessu lyfjaformi inn í slímhimnu munnholsins virðist vera mjög gott og er árangur okkar mun betri en árangur ýmissa erlendra rannsóknahópa (20). Svipuðum árangri höfum við náð með acetazólamíð augndropa sem innihalda cýklódextrín (21). Rannsóknir í tilraunadýrum sýna að með þessum gamla karbóanhýdrasa-blokkera í nýjum búningi næst svipuð lækun á augnþrýstingi og með nýjum glákulyfjum í sama lyfjaflokki.

Flest lyf brotna á einn eða annan hátt niður við geymslu, sérstaklega ef þau eru í lausn. Oftast er um efnafræðilegt niðurbrot lyfjanna að ræða, það er rof og/eða myndun kóvalentengja (samgildra tengsla), og algengast er að niðurbrotsefnin sem myndast séu óvirk sem lyf. Sum niðurbrotsefni lyfja geta valdið aukaverkunum svo sem útbrotum á húð, eða eiturverkunum svo sem nýrnaskemmdum. Niðurbrot lyfja er því oftast óæskilegt og jafnvel hættulegt. Til eru þó lyf sem byggja lyfjaverkun sína á efnafræðilegum óstöðugleika. Slík lyf eru til dæmis alkýlerandi krabbameinslyf. Lyfhrif alkýlerandi krabbameinslyfja eru talin byggjast á hæfileikum þeirra til að mynda kóvalent tengi við DNA í krabbameinsfrumum, það er alkýlera DNA sameindina. Dæmi um

alkýlerandi krabbameinslyf er klórambúcíll sem er afbrigði af köfnunarefnissinnepsgasi. Lyfhrif klórambúcíls byggjast á hæfileikum lyfsins til að mynda þriggja frumeinda hringlaga katjón í lausn (22). Mikil spennaríkir í slíkum þriggja frumeinda hring og gengur hann í efnasamband við nánast hvað sem er. Hringurinn er semsé mjög alkýlerandi efni. Í vatnslausn gengur klórambúcíll í efnasamband við vatn og myndar niðurbrotsefni, hýdroxýlflaíður, sem ekki hafa alkýlerandi hæfileika og eru því óvirk sem krabbameinslyf. Hægt er að auka stöðugleika klórambúcíls í vatnslausn með cýklódextrínum. Lyfið brotnar niður um tvisvar til þrisvar sinnum hægar inni í cýklódextrínum en utan þeirra og því eykst stöðugleiki lyfsins þegar cýklódextrín eru til staðar í lausninni. Cýklódextrín auka einnig upplausnarhraða klórambúcíls (23). Þrátt fyrir að klórambúcíll sé nær óleysanlegt í vatni er aðgengi lyfsins ágætt eftir *per oral* gjöf. Það veldur þó ýmsum aukaverkunum, meðal annars ógleði, uppköstum og magaverkjum. Það má hugsanlega draga úr þessum aukaverkunum með því að gefa lyfið sem stungulyf. Þar sem klórambúcíll er bæði mjög óstöðugt og hefur takmarkaðan leysanleika í vatni er ómögulegt að gefa lyfið sem stungulyf á hefðbundinn hátt. Ekkert stungulyf klórambúcíls er skráð. Það má þó auðveldlega gefa lyfið í ísótonískri

2-hýdroxýprópýl- $\beta$ -cýklódextrín lausn. Þessi breytta aðferð við gjöf lyfsins mun einnig hafa áhrif á dreifingu lyfsins í líkamanum. Ég og samstarfsmenn mínir höfum náð svipuðum árangri með önnur krabbameinslyf, til dæmis doxórúbícín (24), lómústín (25), melfalan (16, 22), estramústín (26) og taurómústín (27). Auk þess höfum við rannsakað áhrif cýklódextrína á stöðugleika  $\beta$ -laktam fúkalýfja (28, 29), áhrif tris(hýdroxýmetýl)amínómetan á stöðugleika krabbameinslyfja (30) og áhrif cýklódextrína á losun lyfja úr örhuðuðum kornum (31).

Nú er ég að hefja rannsóknir á eðlisefnafræði cýklódextrínflétta, meðal annars hvernig lyf fara inn í cýklódextrín sameindina og legu þeirra innan í holrúmi sameindarinnar (32).

**Frásog lyfja í gegnum húð:** Húðin er samsett úr fjölmörgum frumulögum af mismunandi gerð sem hvert og eitt hafa ákveðnu hlutverki að gegna. Ysta lag húðarinnar nefnist yfirhúð (*epidermis*), en það skiptist aftur í nokkur undirlög. Yst þessara undirlaga er hornlagið (*stratum corneum*) en það er í flestum tilfellum aðalhindrun húðarinnar gegn frásogi lyfja. Ekki hefur tekist að sýna fram á virkan flutning lyfja í húð og er því talið að frásog lyfja í gegnum hana fari einungis fram með óvirkum flutningi. Við óvirkan flutning flæða lyfjasameindirnar frá þeim stað sem þéttni þeirra er mikil til þess staðar sem þéttni þeirra er minni, það er þéttismunurinn er sú orka sem knýr flutninginn. Á undanförunum árum hafa ný lyfjaform komið á markaðinn þar sem viðtæki lyfjanna eru ekki í sjálfri húðinni heldur inni í líkamanum. Lyfin verða því að frásogast gegnum húðina og út í blóðrásina sem ber þau áfram til viðtækjanna.

Það er vel þekkt að hægt er að auka frásog lyfja inn í húð með því að auka vatnsinnihald hornlagsins, til dæmis með því að hindra uppgufun vatns frá húðinni. Önnur leið til að auka frásogið er að nota frásogshvata (sorption promoters eða penetration enhancers) sem valda tímabundnum breytingum á eðlisefnafræðilegum eiginleikum hornlagsins. Sýnt hefur verið fram á að ýmsar fitusýrur geta valdið tímabundnum eðlisefnafræðilegum breytingum á hornlaginu og verkað sem frásogshvatar (33). Önnur efni er einnig hægt að nota sem frásogshvata, ýmist ein sér eða í blöndu með öðrum frásogshvötum

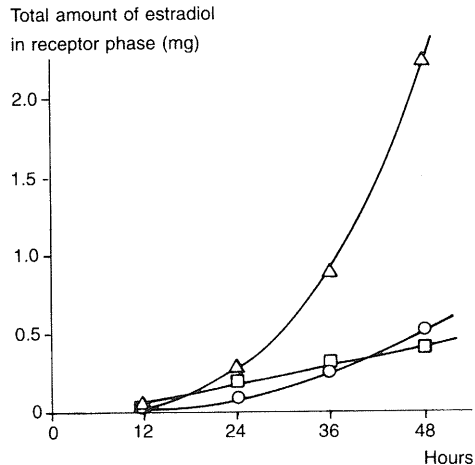


Fig. 7. Penetration of  $17\beta$ -estradiol across hairless mouse skin in vitro. Effect of addition of 2% (w/v) lauroylcholine iodide (○), 5% (w/v) lauroylcholine iodide (△), and 5% (v/v) oleic acid (□) to a propylene glycol vehicle saturated with the drug.

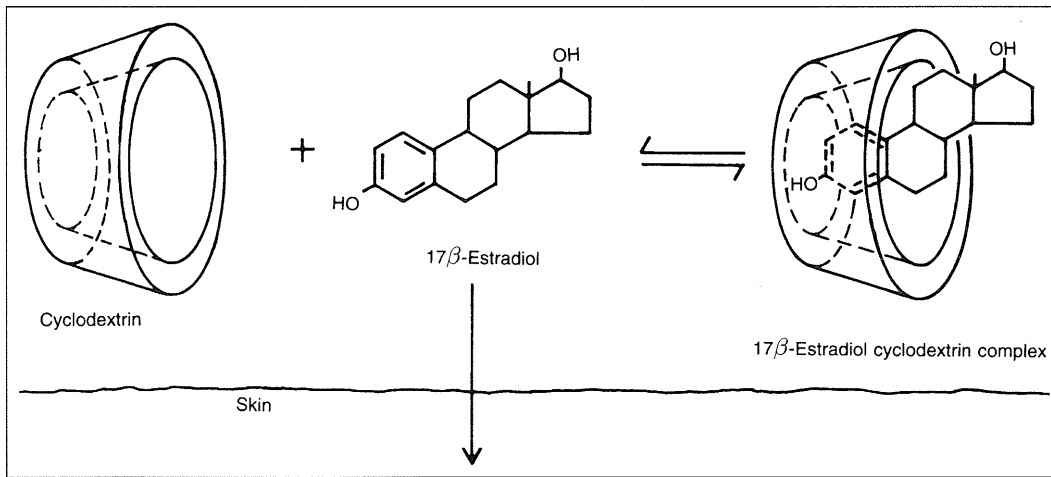


Fig. 8. The effect of 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin on the delivery of 17 $\beta$ -estradiol from aqueous vehicles through hairless mouse skin.

(34,35). Mynd 7 sýnir áhrif lauróýlkólíns og olíusýru á frásog 17 $\beta$ -estradíóls í gegnum húð hárlausra músa. Bæði efnin hafa hvetjandi áhrif á frásogið en lauróýlkólín er þó mun öflugri frásogshvati en olíusýra.

Bæði vatn og frásogshvatar valda eðlisefnafræðilegum breytingum á hornlaginu, og draga úr hindrun þess gegn flæði lyfja og annarra efnasambanda í gegnum húðina. Þessar breytingar eru stundum tímabundnar, en það getur þó tekið nokkra daga fyrir húðina, eða réttara sagt hornlag húðarinnar, að öðlast aftur sinn fyrri varnareiginleika. Á meðan eiga ýmis aðskotaefni og örverur greiðari aðgang inn í líkamann. Auk þess valda sumir öflugir frásogshvatar ertingu og óþægindum þegar þeir eru bornir á húðina. Önnur leið til að auka frásog lyfja inni og gegnum húðina er að auka aðgengi lyfjanna að húðinni. Til dæmis hefur frásog lyfja í gegnum húð verið aukið með hjálp cýklódextrína (36). Ólíkt frásogshvötum fara cýklódextrín ekki inn í húðina og valda því engum breytingum á hornlaginu (varnarmætti húðarinnar). Cýklódextrín mynda fléttur með lyfjasameindum, flytja þær að yfirborði húðarinnar og láta þær þar frá sér, það er cýklódextrín auka lyfjagerðarfræðilegt aðgengi lyfjasameindanna að yfirborði húðarinnar. Í sumum tilfellum er með cýklódextrínum hægt að ná sambærilegum árangri og með öflugum frásogshvötum eins og til dæmis olíusýru. Mynd 8 sýnir til að mynda áhrif

2-hýdroxýprópýl- $\beta$ -cýklódextríns á frásog estradíóls í gegnum húð hárlausra músa (36).

#### ÞAKKIR

Að lokum vil ég þakka Vísindanefnd læknadeildar fyrir þá viðurkenningu sem hún veitti mér fyrir rannsóknir mínar og Læknafélagi Íslands fyrir hið fallega olíumálverk eftir Daða Guðbjörnsson sem mér var gefið að þessu tilefni. Kærar þakkir.

#### SUMMARY

The article is a short summary of the authors research efforts for the past few years. It describes some chemical and physicochemical methods which can be used to influence the absorption, distribution and metabolism (elimination), that is the pharmacokinetics, of drugs. Prodrugs are compounds which undergo chemical transformation within the body prior to exhibiting their pharmacological actions. They are obtained by addition of a temporary transport moiety to a known drug molecule. The usage of prodrugs to reduce gastrointestinal irritation (prodrugs of acetylsalicylic acid) and to obtain side specific and sustained drug delivery (chemical delivery systems (pro-prodrugs) of anticancer drugs) is described. Soft drugs are biologically active compounds (drugs) characterised by predictable and controllable metabolism to nontoxic metabolites after they have achieved their therapeutic effect. The design of a soft corticosteroid, loteprednol etabonate, is described. Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides with hydrophilic outer surface and a lipophilic cavity in the center. Cyclodextrins are capable of forming inclusion complexes with many drugs by taking up a whole drug



molecule, or some part of it, into the cavity. Such encapsulation of a drug molecule will affect many of its physicochemical properties. Cyclodextrins are shown to have effect on the aqueous solubility of drugs and their delivery through biological membranes, e.g. transcorneal delivery of acetazolamide. Also, they can increase both solubility and chemical stability of many anticancer drugs. There are basically two methods which can be used to increase the transdermal delivery of drugs, i.e. by changing the barrier function of the skin and by increasing the availability of drugs at the skin surface. Penetration enhancers, such as oleic acid and lauroylcholine iodide, alter the skin barrier and thereby increase the permeability of drugs into and through the skin. Cyclodextrins do not penetrate the skin barrier. Drug-cyclodextrin complexes deliver drug molecules to the skin surface where they are released before they partition into the skin.

#### HEIMILDIR

- Korolkovas A. Essentials of Medicinal Chemistry, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1988: 53-139.
- Ariëns EJ. A General Introduction to the Field of Drug Design. In: Ariëns EJ. ed. Drug Design, Vol. I. New York: Academic Press, 1971: 1-270.
- Albert A. Selective Toxicity. New York: John Wiley & Sons, 1964: 57-63.
- Ellmer R. Acetylsalicylsäure. Chem Labor Betr 1978; 7: 82.
- Lofsson T, Kaminski JJ, Bodor N. Improved Delivery through Biological Membranes VIII. Design, Synthesis and In Vivo Testing of True Prodrugs of Aspirin. J Pharm Sci 1981; 70: 743-9.
- Lofsson T, Bodor N. Improved Delivery through Biological Membranes IX. The Kinetics and Mechanism of Hydrolysis of Methylsulfinylmethyl 2-Acetoxybenzoate and Related Aspirin Prodrugs. J Pharm Sci 1981; 70: 750-5.
- Lofsson T, Bodor N. Improved Delivery through Biological Membranes VIII. Percutaneous absorption and Metabolism of the Methylsulfinylmethyl 2-Acetoxybenzoate and Related Aspirin Prodrugs. J Pharm Sci 1981; 70: 756-8.
- Raghavan K, Lofsson T, Brewster ME, Bodor N. Improved Delivery Through Biological Membranes XLV. Synthesis, Physical-Chemical Evaluation, and Brain Uptake Studies of 2-Chloroethyl Nitrosourea Delivery System. Pharm Res 1992; 9: 743-9.
- Pop E, Lofsson T, Bodor N. Novel Central Nervous System Targeted Semisynthetic Penicillins. Drug Design Del 1990; 5: 221-37.
- Bodor N, Lofsson T. Novel Chemical Approaches for Sustained Drug Delivery. In: Robinson JR, Lee VHL, ed. Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1987: 337-71.
- Bodor N. The Application of Soft Drug Approaches to the Design of Safer Corticosteroids. In: Christophers E, Kligman AM, Schopf E, Stoughton RB, eds. Topical Corticosteroid Therapy: A Novel Approach to Safer Drugs. New York: Raven Press, 1988: 13-25.
- Bodor N, Loftsson T, Wu W. Metabolism, Distribution, and Transdermal Permeation of a Soft Corticosteroid, Loteprednol Etabonate. Pharm Res 1992; 9: 1275-8.
- Bodor N, Oshiro Y, Loftsson T, Katovich M, Caldwell W. Soft Drugs VI. The Application of the Inactive Metabolite Approach for Design of Soft  $\beta$ -Blockers. Pharm Res 1984; 1: 120-5.
- Lofsson T, Brewster ME, Derendorf H, Bodor N. 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin: Properties and Usage in Pharmaceutical Formulations. Pharm Ztg Wiss 1991; 4/136: 5-10.
- Lofsson T, Bodor N. Effects of 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin on Aqueous Solubility of Drugs and Transdermal Delivery of  $17\beta$ -Estradiol. Acta Pharm Nord 1989; 1: 185-94.
- Lofsson T, Ólafsdóttir BJ, Friðriksdóttir H. Comparative Study on Inclusion Complexation of Acetylsalicylic Acid, Cholecalciferol and Melphalan with  $\beta$ - and  $\gamma$ -Cyclodextrin and some of their Derivatives. Acta Pharm Nord 1990; 2: 303-12.
- Brewster ME, Lofsson T, Baldvinsdóttir J, Bodor N. Stabilization of Aspartame by Cyclodextrins. Int J Pharm 1991; 75: R5-R8.
- Lofsson T, Friðriksdóttir H, Ólafsdóttir BJ, Guðmundsson Ö. Solubilization and Stabilization of Drugs through Cyclodextrin Complexation. Acta Pharm Nord 1991; 3: 215-17.
- Lofsson T, Stefánsdóttir Ó, Friðriksdóttir, Guðmundsson Ö. Interactions between Preservatives and 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. Drug Dev Ind Pharm 1992; 18: 1477-84.
- Kristmundsdóttir T, Lofsson T, Holbrook WP, Ingvarsdóttir K, Friðriksdóttir H. Hönnun og klínískt mat á hýdrókortísón lausn til meðhöndlunar á bólgusjúkdómum í munnholi. Læknablaðið 1992; 78/Fylgirit 22: 66.
- Friðriksdóttir H, Þórisdóttir S, Sigurðardóttir AM, Lofsson T, Stefánsson E. Áhrif karbóanhýdrasablockara á augnþrýsting í kaninum. Læknablaðið 1992; 78/ Fylgirit 22: 85.
- Lofsson T, Björnsdóttir S, Pálsdóttir G, Bodor N. The Effects of 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin on the Solubility and Stability of Chlorambucil and Melphalan in Aqueous Solution. Int J Pharm 1989; 57: 63-72.
- Lofsson T, Ólafsdóttir BJ. The Effect of 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin on the Simultaneous Dissolution and Degradation of Chlorambucil. Int J Pharm 1990; 66: 289-92.
- Brewster ME, Lofsson T, Estes KS, Lin JL, Friðriksdóttir H, Bodor N. Effect of Various Cyclodextrins on Solution Stability and Dissolution Rate of Doxorubicin Hydrochloride. Int J Pharm 1992; 79: 289-99.
- Lofsson T, Friðriksdóttir H. Degradation of Lomustine (CCNU) in Aqueous Solutions. Int J Pharm 1990; 62: 243-7.
- Lofsson T, Ólafsdóttir BJ, Baldvinsdóttir J. Estramustine: Hydrolysis, Solubilization, and Stabilization in Aqueous Solutions. Int J Pharm 1992; 79: 107-12.
- Lofsson T, Baldvinsdóttir J. Degradation of Taumustine (TCNU) in Aqueous Solutions. Acta Pharm Nord 1992; 4: 129-32.
- Lofsson T, Ólafsdóttir BJ. Cyclodextrin-accelerated Degradation of  $\beta$ -Lactam Antibiotics in Aqueous Solutions. Int J Pharm 1991; 67: R5-R7.
- Pop E, Lofsson T, Bodor N. Solubilization and

- Stabilization of a Benzylpenicillin Chemical Delivery System by 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. *Pharm Res* 1991; 8: 1044-9.
30. Loftsson T, Friðriksdóttir H. Stabilizing Effect of Tris(hydroxymethyl)aminomethane on N-Nitrosoureas in Aqueous Solutions. *J Pharm Sci* 1992; 81: 197-8.
31. Loftsson T, Kristmundsdóttir T, Ingvarsdóttir K, Ólafsdóttir BJ, Baldvinsdóttir J. Preparation and Physical Evaluation of Microcapsules of Hydrophilic Drug-cyclodextrin Complexes. *J Microencapsulation* 1992; 9: 375-82.
32. Loftsson T, Ólafsdóttir BJ, Friðriksdóttir H, Jónsdóttir S. Cyclodextrin Complexation of NSAIDs: Physicochemical Characteristics. *Eur J Pharm Sci; í prentun*.
33. Loftsson T, Gildersleeve N, Soliman R, Bodor N. Effect of Oleic Acid on Diffusion of Drugs through Hairless Mouse Skin. *Acta Pharm Nord* 1989; 1: 17-22.
34. Bodor N, Loftsson T. The Effect of Phosphine Oxides on Transdermal Delivery. *Acta Pharm Nord* 1990; 2: 123-6.
35. Loftsson T, Somogyi G, Bodor N. Effect of Choline Esters and Oleic Acid on the Penetration of Acyclovir, Estradiol, Hydrocortisone, Nitroglycerin, Retinoic Acid and Trifluorothymidine Across Hairless Mouse Skin *in vitro*. *Acta Pharm Nord* 1989; 1: 279-86.
36. Loftsson T, Ólafsdóttir BJ, Bodor N. The Effects of Cyclodextrins on Transdermal Delivery of Drugs. *Eur J Pharm Biopharm* 1991; 37: 30-3.