

Souhrn

Tato práce si klade za cíl přispět k porozumění chování kožních ceramidů a akceleračtů transdermální penetrace založených na esterech dimethylaminokyselin. Zabývá se také vztahem mezi strukturou a účinkem těchto látek.

První dvě kapitoly poskytují teoretický základ pro pochopení složení a funkce *stratum corneum*, která představuje hlavní bariéru pro průnik léčiv a dalších exogenních látek do organismu, a principů transdermálního podání léčiv. Experimentální práce je prezentována ve formě samostatných publikací v kapitolách tři až pět.

Kapitola 1 se zabývá transdermálním podáním léčiv, poukazuje na jeho výhody a limitace. Hlavní pozornost je věnována akceleračtům transdermální penetrace – látkám, které umožňují dočasně snížit bariérové vlastnosti kůže a zajistit dostatečné koncentrace léčivé látky nutné pro lokální či systémový účinek. Akceleračty jsou zde popsány s hlavním důrazem na vlastnosti, chemickou strukturu a mechanismus účinku.

Druhá kapitola přináší informace o specifickém složení lipidické matrix *stratum corneum*. Ceramidy, komplexní skupina lipidů, tvoří hlavní část této intercelulární bariéry pro průnik látek do organismu. Se sníženými hladinami ceramidů jsou spjata závažná kožní onemocnění jako psoriáza či atopická dermatitida. Aplikací ceramidů či jejich analogů může být výrazně zlepšen pacientův stav. Vzhledem k tomu, že nemohou být získány v čisté formě z přírodních zdrojů, jsou zdrojem zájmu syntetických chemiků již od roku 1950. Kapitola 2 popisuje syntézy sfingosinu, publikované od roku 1998 do roku 2008, a syntetické přístupy pro přípravu unikátních kožních ceramidů. Jsou zde diskutovány strukturální požadavky, nutné pro tvorbu kompetentní kožní bariéry, včetně délky acylového řetězce ceramidu, *trans* dvojný vazby, acyl α -hydroxyly, stereochemie a konformace.

Kapitola 3 se zaměřuje na syntézu, hodnocení akcelerační aktivity, biodegradability a reversibility účinku série esterů *N,N*-dimethylaminokyselin. Diskutovány jsou vlivy chiralit, délky řetězce aminokyselinové části a polyfluorinace alkoholové části společně s interakcí akceleračt – léčivo na účinek akceleračtu. Nebyly zjištěny žádné rozdíly v účinnosti mezi (*R*), (*S*) a racemickým dodecyl 2-(dimethylamino)propanoátem (DDAIP). Substituce uhlovodíkového řetězce za polyfluorovaný měla za následek úplnou ztrátu aktivity. Náhrada rozvětveného spojovacího řetězce mezi aminoskupinou a esterovou funkcí lineárním způsobila výrazné zlepšení penetrační aktivity s optimem u 4-6C derivátů. Dodecyl 6-(dimethylamino)hexanoát (DDAK) byl účinnější než klinicky používaný akceleračt DDAIP pro theofylin (urychlovací poměr DDAK a DDAIP byl 17,3, respektive 5,9), hydrokortizon (43,2 a 11,5) a adefovir (13,6 a 2,8), zatímco DDAIP byl lepší akceleračt pro indomethacin (8,7 a 22,8). DDAK byl relativně rychle metabolizován prasečí esterázou a vykazoval nízkou akutní toxicitu. Elektrický odpor kůže se po časově omezené aplikaci DDAK vrátil na hodnoty shodné s kontrolním vzorkem. Tyto výsledky naznačují, že akceleračt DDAK je, vzhledem k jeho spektru a intenzitě účinku, slibný kandidát pro další výzkum.

Jak již bylo zmíněno, ceramidy *stratum corneum* jsou hlavní determinanty bariérové funkce kůže. Přestože je značná pozornost věnována výzkumu jejich fyziologické a patologické role, nejsou dnes dostupné žádné informace o vztazích mezi strukturou a účinkem na funkci kožní bariéry. Studie popsána v kapitole 4 se zaměřuje na syntézu krátkých ceramidových analogů s polární hlavou identickou s kožním ceramidem NS, délkou sfingosinové části 12C a délkou acyly od 2C do 12C. Jejich efekt na kožní permeabilitu byl 9

hodnocen s využitím prasečí kůže a dvou modelových léčiv, theofylinu a indometacinu, a srovnán s přirozeným ceramidem NS. Délka acylového řetězce zásadně změnila vliv ceramidového analogu na funkci kožní bariéry. Ceramidy s krátkým acylovým řetězcem o délce mezi 4-8C zvýšily permeabilitu kůže pro obě léčiva až 10,8x s maximálním účinkem pro 6C acyl. Žádný vzrůst v permeabilitě nebyl zaznamenán při použití analogů s 2C a 12C acylem a u ceramidu NS. Vztahy mezi délkou acylového řetězce ceramidu a jeho schopností rozrušit kožní bariéru vykazují značnou podobnost s chováním krátkých ceramidů ve sfingomyelin-fosfolipidových membránách. Krátké analogy se tedy vždy nechovají jako přirozené ceramidy a jejich experimentální využití musí být opodstatněné.

Předpokládá se, že exogenně podané ceramidy mohou procházet přes *stratum corneum* a vstupovat do živých epidermálních vrstev, ve kterých dochází k jejich vychytávání a metabolizaci v keratinocytech. Tato hypotéza je založena na studii, ve které autoři použili fluorescenčně značený krátký ceramid NBD-C6-Cer. Jak je popsáno v kapitole 4, krátké ceramidy a zvláště C6 derivát se nechovají jako identické kožní sfingolipidy s dlouhým řetězcem a spíše snižují bariérové vlastnosti kůže. Kapitola 5 je zaměřená na srovnání penetrace C6, C12 a C24 fluorescenčně značených ceramidů a pseudoceramidu 14S24 do živé lidské epidermis. Fluorescenční lipidy byly syntetizovány ze sfingosinu či esteru L-serinu a omega-NBD-značených kyselin. Kyselina 24-NBD-lignocerová byla syntetizována z dodekan-1,12-diolu. Značený ceramid byl aplikován ve dvou koncentracích na živou lidskou kůži po dvě, respektive po dvanáct hodin. Pouze krátký NBD-C6-ceramid pronikl do živé epidermis. Penetrace NBD-C12-ceramidu a obou NBD-C24-lipidů byla omezena na svrchní vrstvy *stratum corneum* jak u nepoškozené kůže, tak i u kůže podrobené částečné extrakci lipidů acetonem. Tyto výsledky potvrzují, že chování exogenních ceramidů závisí na délce acylového řetězce; přirozený fluorescenčně značený ceramid s dlouhým řetězcem a jeho analoga zůstávají lokalizována ve *stratum corneum* a nepronikají do živé epidermis.