

## Oponentský posudek na dizertační práci

**Mgr. Barbory Janůšové**

### **Vliv derivátů aminokyselin a ceramidů na bariérovou funkci kůže**

**Školitelka: doc. PharmDr. Kateřina Vávrová, Ph.D.**

Předložená dizertační práce se zabývá aktuální problematikou spojenou s akceleranty transdermální permeace – důležitými pomocnými látkami pro moderní lékové formy. Práce má klasické členění, tj. cíl práce, úvod, experimentální část dělenou do tří podkapitol s výsledky a diskuzemi, závěr, seznam použitých literárních zdrojů a seznam publikovaných prací uchazečky.

Úvod práce charakterizuje kůži, lipidy stratum corneum (SC) a změny v jejich složení u poškozené a suché kůže, molekulární modely organizace SC, modulátory bariérové funkce kůže, možné cesty prostupu látek kůží a úlohu infračervené spektroskopie (IČ) ve studiu SC.

Experiment navazuje na předchozí výsledky pracoviště Katedry anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty UK.

První experimentální část práce se zabývá deriváty aminokyselin jako potenciálními akceleranty od syntézy, přes hodnocení jejich akcelerační aktivity *in vitro* a *in vivo* až po hodnocení toxicity vybraných látek. Byla navržena série dvouřetězcových akceleračních látek na bázi  $\beta$ -alaninu, L-alaninu, sarkozinu a L-prolinu. Účinek připravených derivátů se porovnával se standardy, sledovala se reverzibilita účinku L-prolinu<sub>2</sub>, který byl jako nejúčinnější akcelerační látka hodnocen také *in vivo* na potkanech. Látka prokázala vysokou aktivitu, reverzibilní účinek a poměrně nízkou toxicitu, což ji zařazuje mezi kandidáty pro klinické použití. Výsledky experimentu byly odeslány formou publikace „Amino acid derivatives as transdermal permeation enhancers“ do impaktovaného časopisu.

Druhá část experimentální práce se zabývala ceramidy a jejich deriváty, konkrétně vlivem délky jejich acylového řetězce na permeabilitu modelových membrán SC. Ukázalo se, že délka acylového řetězce ceramidů sfingosinového typu (NS) je velmi důležitá pro jejich bariérovou funkci: největší vliv na propustnost měly ceramidy s délkou řetězce 4 a 6 uhlíků. Výsledky rovněž potvrdily, že dlouhé hydrofobní řetězce u ceramidů typu NS jsou nezbytné pro udržení bariérové funkce kůže. Tato část experimentu byla již částečně publikována v *Biochim Biophys Acta* v roce 2011, další část výsledků se k publikování připravuje.

Třetí a poslední část experimentu se věnovala syntéze řady nových homologů pseudoceramidu 14S24 s možnými regeneračními účinky na poškozené bariérové funkce kůže: konkrétně mechanické

poškození kůže (částečné odstranění SC včetně korneocytů a lipidů adhezivní páskou) a extrakci kožních lipidů organickými rozpouštědly. Syntetizované látky založené na aminokyselině L-serinu však nebylo možné zhodnotit, protože kůže vykazovala značnou variabilitu v propustnosti. Připravené látky se budou hodnotit na modelových membránách SC. Metody a výsledky této části experimentu budou využitelné při dalším studiu této problematiky.

Dizertační práce cituje 209 publikací. Doktorandka je první autorkou 1 publikace, která již vyšla v *Biochim Biophys Acta* v roce 2011 a 1 publikace, která je v recenzním řízení. Je spoluautorkou dalších 5 publikací a první autorkou 7 abstrakt z konferencí v průběhu let 2007-9. Přiloženy jsou dvě publikace.

#### **Dotazy:**

- 1) V kap. 2.3.4 na str. 60 píšete, že jste se zabývala zvýšením prostupnosti nejen modelového hydrokortizonu, ale i dalších léčiv. V diskuzi pak zmiňujete theofylin. Zkoušela jste ještě jiná léčiva?
- 2) Jaký je další vývoj slibného potenciálního akcelarantu L-prolinu2? Zmiňujete jeho případné klinické hodnocení.

#### **Závěr:**

**Předloženou práci Mgr. Barbory Janůšové hodnotím velmi pozitivně. Práce je zpracována přehledně podle požadavků na tento typ prací a nemám k ní žádné připomínky. Publikáční aktivita uchazečky v průběhu celého studia je výborná. Práce je aktuální, přináší nové poznatky a přispívá k rozvoji oboru i farmacie jako celku. Na základě uvedených publikací je zřejmé, že Mgr. Janůšová je schopna samostatně vědecky pracovat na teoretické i experimentální úrovni. Z uvedených důvodů doporučuji její dizertační práci k obhajobě, která je nutnou podmínkou pro získání vědecké hodnosti Ph.D.**

V Brně, 12. 09. 2012

Prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.

přednostka

Ústav technologie léků FaF VFU Brno