

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra anorganické a organické chemie

Kandidát: Ludmila Pavlíková

Školitel: doc. PharmDr. Kateřina Vávrová, Ph.D.

Název diplomové práce: Příprava a studium *O*- a *N*-modifikovaných ceramidů

Ceramidy, látky skládající se z mastné kyseliny a bazického alkoholu, se přirozeně vyskytují v lidském organismu a hrají roli v řadě fyziologických pochodů. Známé je jako molekuly účastníci se buněčné signalizace, podílejí se na buněčné diferenciaci, proliferaci či apoptóze, ale jsou i strukturním elementem plazmatických membrán, a v neposlední řadě jsou součástí mezibuněčné hmoty stratum corneum, kde se podílí na bariérové funkci kůže.

Kromě výzkumu přirozeně se vyskytujících ceramidů, je třeba se pochopitelně věnovat i různým modifikacím těchto látek a hledáním souvislostí mezi strukturou ceramidů a jejich schopností plnit bariérovou funkci kůže.

1-deoxy, 3-deoxy a *N*-methyl analogy ceramidů, kterým se věnuji ve své diplomové práci, nebyly doposud zkoumány z hlediska jejich bariérové funkce. Před samotným měřením vlastností modelových membrán, jejichž součástí jsou tyto analogy, bylo třeba uskutečnit jejich syntézu.

Syntéza probíhala dvěma způsoby. První postup se skládal z přípravy acylačního činidla v podobě sukcinimid-*N*-ylesteru kyseliny lignocerové a následné acylace příslušného sfingosinu. Druhým způsobem přípravy byla reakce kyseliny lignocerové s *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylkarbodiimidem a následná reakce vzniklého produktu s příslušným sfingosinem.

Samotným permeačním pokusům předcházela příprava membrán, které mají být zjednodušeným modelem lipidové vrstvy ve stratum corneum. Ta se skládá z ekvimolárního množství cholesterolu, mastných kyselin a ceramidů, s pětiprocentním přídatkem cholesterol-sulfátu.

Permeabilita vytvořených modelových membrán byla studována pomocí elektrické impedance, relativní ztráty vody přes membránu a fluxu léčiv (theofylinu a indometacinu). Tyto charakteristiky srovnávané se standardem (místo analogu ceramidu použit fyziologický ceramid) celkově vypovídají o schopnosti připravených látek plnit bariérovou funkci kůže.

Z výsledků je zřejmé, že všechny připravené analogy mají horší bariérové schopnosti než standardní ceramid. Můžeme se tedy domnívat, že změna molekuly ceramidu, jako je odstranění hydroxylů v poloze 1 nebo 3, či navázání methylového zbytku na dusík, vede k narušení ceramidové dvojvrstvy ve stratum corneum a tím i k narušení ochranné funkce kůže.