

Abstrakt

Ceramidy představují komplexní skupinu lipidů, přirozeně se vyskytujících v nejsvrchnější vrstvě epidermis, stratum corneum (SC). Tvoří hlavní složku mezibuněčné hmoty a jsou zodpovědné za bariérové vlastnosti kůže. S poklesem obsahu a změnami ve složení ceramidů souvisí onemocnění jako atopická dermatitida či psoriáza, která vedou ke snížení ochranné funkce kůže.

Přestože je význam ceramidů znám, vztah mezi strukturou a účinkem na její bariérovou funkci stále není zcela objasněn. Dřívější studie naznačují vliv délky acylového řetězce na prostupnost kůže. Ukazuje se, že ceramidy s krátkým acylem ochranné vlastnosti narušují.

Permeačním pokusům předcházela příprava analogů ceramidů s patnáctiuhlíkatým řetězcem, zastupujícím sfingosinovou část, a acylovou částí o délce 2, 4 a 6 uhlíků. Výchozí látkou syntézy byl N-chráněný methylester L-serinu, jenž byl ochráněn za vzniku cyklického acetalu a následně byl ester redukován na aldehyd. V přítomnosti HMPA došlo na karbonylovém uhlíku k navázání 1-alkynu a trojná vazba byla následně redukována na *trans*-dvojnou. Po odstranění chránících skupin byla aminoskupina acylována.

Vliv připravených produktů na permeabilitu kůže byl hodnocen na prasečích kůžích ve Franzových difúzních celách pomocí dvou modelových léčiv – theofylinu a indometacinu. Donorové vzorky představovaly suspenze theofylinu (5%) či indometacinu (2,5%) s přídatkem ceramidu (1%) v 60% propylenglykolu, kontrolní vzorky neobsahovaly ceramid. Jako akceptorová fáze pro stanovení léčiva byl použit fosfátový pufr. Analýza odebraných vzorků byla provedena metodou HPLC.

Vyhodnocení působení zkoumaných analogů ceramidů na prostupnost kůže potvrdily zásahy do bariérové funkce kůže. Maximálního zvýšení permeability bylo dosaženo aplikací analogu se čtyřuhlíkatým acylem, nejvyšší koncentrace léčiva zůstávají v kůži s podáním ceramidu s délkou acylu 6 uhlíků. Překvapivé bylo zjištění, že patnáctiuhlíkaté analogy sfingosinu vykazovaly zvýšení propustnosti i koncentrace léčiva v kůži ve srovnání s deriváty s délkou sfingosinu 12 a 18 uhlíků.

Výsledky práce se shodují s očekávaným vlivem analogů ceramidů s krátkým acylem, nicméně vliv délky řetězců, izomerie na dvojnou vazbu a další strukturální znaky zůstávají předmětem hledání vztahu mezi strukturou a účinkem ceramidů na bariérové vlastnosti kůže.