
O kůži jako bariéře - Výzkumný tým Farmaceutické fakulty UK

O kůži jako bariéře - Výzkumný tým Farmaceutické fakulty UK

Ovlivnit bariérovou funkci kůže je cílem mnoha generací pracovníků pracujících v oblasti medicíny. Již více než 15 let funguje na Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové skupina, která se touto problematikou zabývá, a která je jediným českým týmem, který má k dispozici původní sloučeniny s těmito unikátními vlastnostmi.



Práci této skupiny představuje Doc. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc. a doc. RNDr. Pavel Doležal, CSc., kteří společně tuto skupinu založili.

Základní myšlenkou bylo spojit možnosti dvou kolektivů fakulty – katedry anorganické a organické chemie a katedry farmaceutické technologie a vytvořit tak pracoviště, které by, společně s dalšími katedrami fakulty mohlo komplexně řešit problém vývoje nových léčiv ovlivňujících kožní bariéru.

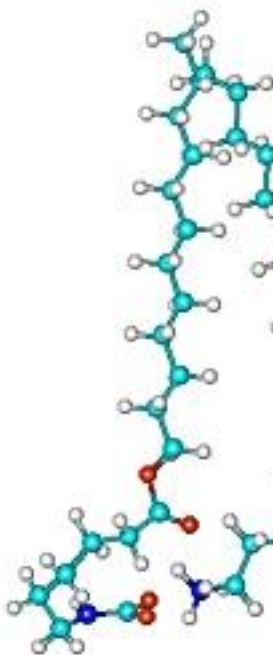
Během existence skupiny bylo připraveno několik stovek sloučenin s vlastnostmi akceleračních transdermální permeace – tedy urychlovačů průniku léčiv přes nepoškozenou kůži. Nejperspektivnější sloučenina – později nazvaná transkarbam 12, byla připravena již začátkem 90. let. Transkarbam 12 dokáže urychlit průnik léčiv přes kůži až 40krát a je výrazně účinnější než většina urychlovačů.

Tým, zabývající se výzkumem modulatorů kožní permeace xenobiotik na Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové

Principem účinku našich sloučenin je interakce s komplexem lipidů v mezibuněčných prostorech rohové vrstvy, která představuje hlavní kožní bariéru. Tyto lipidy, tvořící v této části kůže velmi dobře a pevně organizované lamely, představují směs mastných kyselin, cholesterolu a jeho esterů; největší zastoupení zde ale mají ceramidy – sloučeniny sfingosinu (popř. jeho strukturních obměn) s mastnými kyselinami s počtem uhlíků asi 22 – 34. A právě transkarbam 12, díky jeho podobným vlastnostem s ceramidy, se podařilo specificky zasáhnout tyto struktury. Jeho působením jsou lamely reversibilně rozvolněny a vzniklé nepravidelnosti pak představují cestu, kterou může léčivo proniknout do kůže.

Transkarbam 12 byl projektován s myšlenkou připravit novou sloučeninu, která bude strukturně vycházet ze struktur publikovaných, ale bude mít flexibilnější molekulu a především, její metabolické štěpy musí být netoxické. Transkarbam 12 je důkazem toho, že i nové, a z hlediska biologických vlastností velmi zajímavé sloučeniny, mohou vznikat jednoduchými reakcemi jednoduchých sloučenin.

(-- Obrázek: molekula T12



V současné době skupina pracuje nejen na vývoji sloučenin s vlastnostmi urychlovačů, ale též na vývoji látek s vlastnostmi opačnými, jejichž úlohou je omezit průnik nežádoucích látek do kůže. Samostatnou kapitolu ve výzkumu pak představují tzv. pseudoceramidy – jednoduché (jak strukturně, tak synteticky) analogy přirozených ceramidů. Tyto látky by mohly nalézt uplatnění při léčbě či mírnění příznaků různých kožních chorob spojených s nedostatkem fyziologických ceramidů, neboť, jak bylo experimentálně prokázáno, jsou schopny chybějící ceramidy v kůži doplnit a regenerovat její bariérovou funkci.

Vybrané publikace týmu:

1. A. Hrabálek, P. Doležal, O. Farsa, A. Krebs, A. Kroutil, M. Roman, and Z. Šklubalová. ω -Amino acid derivatives, processes of their preparation and their use. U.S. Pat. 6,187,938 (2001).
2. Vavrova K, Zbytovska J, Hrabalek A. Amphiphilic transdermal permeation enhancers: structure-activity relationships. *Curr Med Chem*. 2005;12(19):2273-91.
3. Hrabalek A, Dolezal P, Vavrova K, Zbytovska J, Holas T, Klimentova J, Novotny J. Synthesis and enhancing effect of transkarbam 12 on the transdermal delivery of theophylline, clotrimazole, flobufen, and griseofulvin. *Pharm Res*. 2006;23(5):912-9.
4. Vavrova K, Zbytovska J, Palat K, Holas T, Klimentova J, Hrabalek A, Dolezal P. Ceramide analogue 14S24 ((S)-2-tetracosanoylamino-3-hydroxypropionic acid tetradecyl ester) is effective in skin barrier repair in vitro. *Eur J Pharm Sci*. 2004;21(5):581-7.

Doc. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc.