

ABSTRAKT

Pochopení procesu doručování léčiva na úrovni základních fyzikálně-chemických a biofyzikálních metod stále představuje obrovskou výzvu. Jedním z hlavních důvodů je specifická povaha procesů spojených s doručováním léčiv, která závisí z velké míry na cíli, kam je léčivo doručováno. Lipidová vrstva slzného filmu, kterou se ve své práci zabývám, a která má klíčový význam pro oční zdraví, představuje pro lokální aplikaci oftalmických léčiv právě takový cíl. Tato doktorská práce se zaměřuje na dvě témata spojená s doručováním léčiv do oka; obsahuje taktéž případovou studii lékových systémů a jejich hlavních složek ve vrstvě lipidů slzného filmu a to včetně zkoumání vlivu modifikace lipidů na lipidem asociovaný peptid jakožto potenciální lék. Výzkum, uvedený v této práci, je prováděn za pomoci simulací molekulární dynamiky, které jsou navíc doplněny různými experimentálními technikami.

První část předkládané práce zahrnující výzkum týkající se lékových systémů má tři části: prvním úkolem je studium vlivu běžně používaných konzervantů na vrstvu lipidů slzného filmu; druhým je zkoumání vlivu léku latanoprostu na slzné lipidy; třetím cílem je zkoumat různé lékové systémy obsahující latanoprost a jejich interakci s lipidovou vrstvou v slzách. Tyto studie jsou prováděny kombinací simulací molekulární dynamiky a experimentů zahrnujících lipidy typu Langmuir.

Hlavní závěry tohoto výzkumu mají praktické důsledky pro lokální doručování léků do oka. Konkrétně bylo zjištěno, že konzervanty, navzdory jejich potenciálním výhodám při formulaci léků, ovlivňují funkci lipidů slzného filmu. Dále studie odhalila, že lipidová vrstva slzného filmu může akumulovat vysokou koncentraci latanoprostu a hypotetizovali jsme, zda by tento jev nešel využít k dlouhodobému uvolňování léku. Navíc jsme identifikovali jedinečné mechanismy začlenění různých lékových nosičů do lipidové vrstvy slzného filmu pro různé komerční lékové formulace.

Druhá část práce zkoumá inovativní strategie využívající interakce mezi léky a lipidy k vývoji a nebo zlepšení oftalmických léků. Konkrétně byl zkoumán vliv palmitoylace na interakce mezi lipidy a peptidy, a to s využitím peptidu PAG jako modelu pro obecné peptidové léky. Hlavním cílem bylo zkoumat, jak tato modifikace lipidů ovlivňuje vlastnosti PAG v různých lipidových prostředích. Studie byla prováděna pomocí simulací s uvažováním všech atomů. Závěry této studie naznačují, že palmitoylace může být využita jako metoda k modulaci interakcí mezi peptidy a lipidy, což otevírá možnosti pro vývoj nových oftalmických léků. Tento kombinovaný výzkum přispívá k hlubšímu poznání fyzikálně-chemických procesů spojených s lokálním doručováním léčiv pomocí vrstvy lipidů slzného filmu jako příkladu. Zejména jsme odhalili, jak jsou jednotlivé složky systémů pro doručování latanoprostu zapojeny do akumulace a uvolňování léku v slzných lipidech. Poznatky týkající se vlivu palmitoylace peptidu mohou vést k vývoji inovativních terapeutických léků v oblasti očního lékařství.