

Streszczenie pracy przedstawionej w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych
Polskiej Akademii Nauk w ramach spełnienia wymogu uzyskania stopnia naukowego doktora (PhD)

**PROJEKTOWANIE, SYNTEZA I WŁAŚCIWOŚCI UKŁADÓW BINARNYCH ZAWIERAJĄCYCH
LINEZOLID**

Mehrnaz Khalaji

Łódź, 2025

Promotor: dr hab. Marta Dudek, prof. CBMM

Dział Chemii Strukturalnej

Badania przedstawione w tej pracy skupiają się na eksploracji kokryształów zawierających antybiotyk linezolid (LIN), a ostatecznym ich celem jest możliwość jego zastosowania w systemach dostarczania leków, szczególnie poprzez wykorzystanie mezoporowatych nanocząstek krzemionki (MSN). Badanie rozpoczyna się od eksperymentalnych badań mechanochemicznych, które doprowadziły do odkrycia dziewięciu nowych faz krystalicznych, w tym czterech czystych kokryształów: z kwasem 2,3-dihydroksybenzoesowym, kwasem 2,4-dihydroksybenzoesowym, kwasem 3,5-dihydroksybenzoesowym i kwasem 2,6-dihydroksybenzoesowym, oraz pięciu hydratów kokryształów z kwasami: galusowym, 2,4-dihydroksybenzoesowym, 3,4-dihydroksybenzoesowym, 2,5-dihydroksybenzoesowym i p-aminobenzoowym. Dodatkowo, otrzymano dwa systemy binarne opisane w literaturze, ale bez szczegółowych danych strukturalnych, z kwasem benzoowym i kwasem p-hydroksybenzoesowym. Przeprowadzono kompleksowe badania czynników wpływających na powstawanie tych faz, obejmujące różne warunki eksperymentalne, takie jak polimorficzne formy

LIN i obecność różnych rozpuszczalników w celu stworzenia odpowiednich warunków mechanochemicznego ucierania wspomaganego cieczą. Wyniki eksperymentów porównano następnie z przewidywaniami za pomocą narzędzi do „wirtualnego poszukiwania” kokryształów, obejmującymi komplementarność molekularną, skłonność do tworzenia wiązań wodorowych i mapy molekularnego potencjału elektrostatycznego. Zaobserwowano, że te metody predykcyjne dostarczają cennych informacji na temat tendencji cząsteczki do tworzenia kokryształów z określonymi koformerami, podkreślając rolę konformacji molekularnej.

Aby scharakteryzować strukturalnie otrzymane kokryształy LIN podjęto wysiłek w celu otrzymania monokryształów odpowiedniej wielkości do badań krystalograficznych, co zakończyło się powodzeniem w przypadku pięciu faz. Te kokryształy dokładnie przeanalizowano przy użyciu szeregu technik, w tym dyfrakcji promieni rentgenowskich na monokryształach, spektroskopii NMR w cieple stałym, proszkowej dyfrakcji promieni rentgenowskich i różnicowej kalorymetrii skaningowej. Każdy kokryształ wykazywał odrębne cechy strukturalne, różnice w zawartości wody i różne heterosyntony, ujawniając liczne interakcje międzycząsteczkowe preferowane przez cząsteczkę LIN. Ponadto, ustalono intrygującą hierarchię miejsc akceptorowych wiązań wodorowych dla linezolidu oraz znaczącą rolę oddziaływań aromatyczno-aromatycznych w stabilizacji struktury. Warto zauważyć, że te kokryształy wykazywały zmodyfikowane właściwości termiczne, co czyniło je odpowiednimi kandydatami do zastosowania w systemach dostarczania leków.

Aby sprostać wyzwaniom związanym ze strukturalną charakterystyką substancji mikrokryсталicznych, dla których niemożliwe jest zastosowanie dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach, w ramach badań wprowadzono innowacyjne podejście. Łącząc wysokiej rozdzielczości spektroskopię NMR w stanie stałym z obliczeniami przewidywania struktur krystalicznych (CSP) i oparte na wiedzy podejście pozwalające na zawężenie koniecznej do przeszukania przestrzeni konformacyjnej, w badaniu przewyżczono przeszkody stwarzane przez cząsteczki o znacznej elastyczności konformacyjnej. Dzięki zastosowanemu podejściu z powodzeniem określono strukturę krystaliczną kokryształu LIN z kwasem 2,3-dihydroksybenzoesowym i zidentyfikowano najbardziej prawdopodobne konformacje LIN w kokryształach LIN z kwasem 2,4-dihydroksybenzoesowym, mimo bardzo dużej złożoności konformacyjnej układu.

Kolejnym krokiem były badania dotyczące wpływu czynników i metod wprowadzania substancji chemicznych w układach binarnych do porowatych nanokrzemionek, przeprowadzone w celu zidentyfikowania najkorzystniejszych dla LIN i jego kokryształów strategii ładowania do nośników krzemionkowych. W tym celu wykorzystano modelowe systemy binarne zawierające kwasy benzoesowy i fluorobenzoesowe, a następnie przeprowadzono badania nad ładowaniem LIN i jego

wybranego kokryształu do porów krzemionek. Te ostatnie eksperymenty, obejmujące zarówno znane jak i nowo wprowadzone metody ładowania leków do nośników krzemionkowych, miały na celu wskazanie nowych ścieżek pozwalających na szersze zastosowanie systemu dostarczania leków poprzez celową modyfikację formy stałej leku (kokrystalizację).

Szerszy kontekst tych badań podkreśla krytyczną potrzebę innowacyjnych systemów dostarczania leków. Tradycyjne podawanie leków napotyka ograniczenia związane z rozpuszczalnością, przepuszczalnością i terapią celowaną. W związku z tym wykorzystanie MSN jako systemów dostarczania leków wzbudziło duże zainteresowanie ze względu na ich wyjątkowe właściwości, w tym wysoką ładowność, biokompatybilność i łatwość funkcjonalizacji. Niniejsza praca wnosi cenne informacje na temat rozwoju kokryształów LIN o ulepszonych właściwościach, co może być obiecujące dla przyszłości systemów dostarczania leków z tym antybiotykiem.