



30 grudnia 2025 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Mehrnaz Khalaji zatytułowanej

Design, synthesis and properties of binary systems comprising linezolid

Przedstawiona do oceny rozprawa mgr Khalaji, powstała pod opieką profesor Marty Dudek w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi. Rozprawa oparta jest głównie na 4 artykułach opublikowanych w czasopismach o światowym obiegu i została zaprezentowana w postaci klasycznego omówienia wyników w treści rozprawy poprzedzonego rozległym omówieniem technik badawczych zastosowanych w przedstawionych pracach z elementami tzw. spinki, tj. załączeniem ww. publikacji.

Nadrzędnym celem, jaki wyznaczyła sobie Doktorantka było zbadanie binarnych kokryształów zawierających linezolid (LIN) w celu ich zastosowania w systemach dostarczania leków, ze szczególnym uwzględnieniem mezoporowatych nanocząstek krzemionki. W pierwszej z cyklu publikacji (<https://dx.doi.org/10.1021/acs.cgd.0c01707>) otrzymano sześć nowych faz krystalicznych (trzech kokryształów i trzech hydratów). Zbadano wpływ warunków reakcji (polimorficzna forma LIN, obecność rozpuszczalnika) na wynik procesu. Wyniki eksperymentalne porównano z przewidywaniami trzech wirtualnych metod przesiewowych: komplementarności molekularnej, skłonności do tworzenia wiązań wodorowych oraz map potencjału elektrostatycznego molekuł. Wskazano, że metody te pomagają zrozumieć preferencje tworzenia kokryształów, a ich zastosowanie zależy od etapu badań: dwie pierwsze są przydatne we wstępnej selekcji koformatorów, natomiast analiza map potencjału elektrostatycznego lepiej koreluje z wynikami doświadczalnymi dla zbioru podobnych koformatorów. Dodatkowo stwierdzono, że energia sieci krystalicznej czystych koformatorów może wskazywać na prawdopodobieństwo utworzenia kokryształu, gdy koformery są zdolne do tworzenia podobnych supramolekularnych syntonów.

W ramach poszukiwań nowych form krystalicznych LIN o zmienionych właściwościach termicznych, w kolejnej publikacji (<https://doi.org/10.1107/S2052520620010896>) otrzymano pięć kokryształów tego leku z kwasami aromatycznymi (kwasem benzoesowym, p-hydroksybenzoesowym, protokatechowym, rezorcylowym i galusowym). Badania (dyfrakcja rentgenowska, spektroskopia NMR w stanie stałym, kalorymetria różnicowa) ujawniły zróżnicowane cechy strukturalne, w tym różną zawartość wody i różne oddziaływania międzycząsteczkowe. Kokryształy te wykazują zmodyfikowane właściwości termiczne – cztery z nich topią się w temperaturze niższej niż przemiana fazowa czystego LIN, co otwiera możliwość zastosowania technik opartych na topieniu w opracowaniu systemów dostarczania leku. Stwierdzono poprawę rozpuszczalności w wodzie w porównaniu z czystym LIN dla kokryształu z kwasem protokatechowym.

W trzeciej publikacji (<https://doi.org/10.1002/cphc.202200884>) z zaprezentowanej serii przedstawiono wyniki ładowania dobrze określonych układów binarnych (kokryształy, roztwory stałe) oraz nieprzetworzonych materiałów (mieszanin fizycznych) w pory krzemionki mezoporowatej MCM-41, przy użyciu trzech różnych metod. DiSupLo (dyfuzyjnej, z udziałem rozpuszczalnika), MeLo (mechanicznej, młyn kulowy) i TSF (termi-



Politechnika Łódzka

Instytut Techniki Radiacyjnej

Profesor dr hab. inż. Piotr Paneth
recenzja rozprawy Design, synthesis and ...
strona 2

cznej, bez rozpuszczalnika). Jako cząsteczki testowe do badania oddziaływań wewnątrz porów zastosowano kwasy: benzoesowy, perfluorobenzoesowy i 4-fluorobenzoesowy. Monitorowanie kontaktów międzycząsteczkowych i przemian fazowych prowadzono za pomocą spektroskopii MAS NMR i dyfrakcji proszkowej PXRD. Szczególną uwagę zwrócono na czynniki wpływające na kinetykę uwalniania z materiału krzemionkowego. Udowodniono, że nie tylko zawartość i skład układów binarnych, ale także zastosowana technika ładowania mają istotny wpływ na szybkość uwalniania.

Ostatnia z prac cyklu (<https://doi.org/10.1016/j.ssnmr.2022.101813>) również dotyczy wykorzystania spektroskopii NMR ale w odniesieniu do układów które krystalizują w postaci proszków uniemożliwiających analizę rentgenograficzną i charakteryzujące się dużą liczbą stopni swobody konformacyjnej. Najpierw dla prostszego kokrystału LIN z kwasem 2,3-dihydroksybenzoesowym wykazano przydatność wysokorozdzielczej spektroskopii NMR ciała stałego w połączeniu z obliczeniowym przewidywaniem struktury krystalicznej (CSP) do określenia struktury krystalicznej, a następnie wykorzystano tę metodologię do układu kokrystalicznego LIN z kwasem 2,4-dihydroksybenzoesowym.

Z merytorycznego punktu widzenia wyniki objęte rozprawą nie budzą żadnych wątpliwości. Opisy wykonanych badań są jasne i w sposób klarowny przedstawiają postępowanie zmierzające do realizacji założonego celu. Moje zastanowienie budzi tylko wybór do badań linezolidu. Nie mając w tym zakresie doświadczenia sięgnąłem do informacji dostępnych w literaturze na temat rozpuszczalności LIN. Wynika z nich, że doskonale rozpuszcza się on w wodzie w niskim pH. Rozpuszczalność ta maleje ze wzrostem pH jednak wydaje się, że nie ma potrzeby uciekania się do kokrystalizacji w celu uzyskania zadawalających formulacji. Chciałbym uzyskać od Doktorantki wyjaśnienie tego problemu podczas obrony.

Z marginalnych uwag nasuwa mi się wątpliwość celowości tak rozległego wstępu, którego objętość jest porównywalna z pozostałą częścią rozprawy. Faktem jest, że Doktorantka wykorzystywała w swoich badaniach wiele metod analitycznych jak i obliczeniowych ale nie jestem przekonany, że wszystkie je trzeba było opisywać, zwłaszcza że niektóre zostały oparte na poprawnych lecz ogólnikowych źródłach (np. opis metody DFT).

Podsumowując, udział Doktorantki w badaniach opisanych w przedstawionym cyklu publikacji nie pozostawia wątpliwości co do jej umiejętności i wiedzy, czego silnym potwierdzeniem są deklaracje współautorów opisujące ich udział w ww. pracach a mgr Khalaji jest w nich pierwszym autorem. Uważam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja spełnia zarówno określone w Ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.) jak i zwyczajowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim i dlatego wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN o dopuszczenie mgr Mehrnaz Khalaji do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

