

Strzeszczenie rozprawy doktorskiej

Autor: Weronika Strzempek

Tytuł: Właściwości wybranych materiałów MOF jako nośników leków

Promotor: prof. dr hab. Barbara Gil

Streszczenie

Praca doktorska opisuje badania, których celem było wykorzystanie materiałów hybrydowych MOF (ang. Metal Organic Framework) jako nośników leków do podania wziewnego oraz w terapii antynowotworowej. Praca ma charakter interdyscyplinarny i łączy aspekty związane z syntezą, charakterystyką fizykochemiczną, oraz badaniem wpływu otrzymanych kompozytów MOF-lek na komórki zdrowe oraz nowotworowe.

Dysertacja składa się z trzech części. W pierwszej części opisano metody syntezy MOF, zawierających w węzłach sieci jony żelaza (Fe-MIL-100, Fe-MIL-101 oraz Fe-MIL-101-NH₂) oraz optymalizację procedur w celu otrzymania materiałów o jak najlepszych parametrach teksturalnych – wysokiej powierzchni właściwej oraz objętości porów. W tym celu przeprowadzono szereg modyfikacji, które polegały między innymi na zbadaniu wpływu stopnia utlenienia żelaza i czasu prowadzenia reakcji na produkt końcowy. Stwierdzono, że w metodzie solwotermalnej w przypadku Fe-MIL-101 oraz Fe-MIL-101-NH₂ preferencyjne tworzenie obu struktur następuje po zastosowaniu jonów żelaza(III) oraz po wydłużeniu czasu syntezy do 96 godzin. Zastosowanie jonów Fe²⁺ skutkowało utworzeniem materiałów izostrukuralnych (w tym Fe-MIL-88). Zaproponowano również metodę otrzymania Fe-MOF w „zielonej” reakcji bez użycia toksycznych rozpuszczalników organicznych (np. DMF) oraz mineralizatorów (np. HF) w temperaturze pokojowej. W tym celu jako czynnik deprotonujący ligandy organiczne wykorzystano NaOH. Przeprowadzone modyfikacje pozwoliły uzyskać materiały Fe-MIL-100 oraz Fe-MIL-101 o zadowalających wartościach powierzchni właściwej oraz objętości porów. W trakcie doboru odpowiedniego stosunku reagentów otrzymano również inne materiały izostrukuralne, takie jak MIL-88B, MIL-88 oraz MIL-47.

W drugiej części pracy skupiono się na wykorzystaniu otrzymanych materiałów jako nośników leków stosowanych w terapii chorób płuc: teofiliny, cyprofloksacyny, izoniazydu i pirazynamidu. W pracy zaproponowano nowatorskie podejście

przygotowania kompozytów, które mogą posłużyć do przygotowania formułacji możliwej do podania wziewnego wymienionych cząsteczek aktywnych oraz wykorzystania Fe-MOF jako środków kontrastowych stosowanych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym. Ocenę jakości otrzymanych kompozytów przeprowadzono w oparciu o kompleksową charakterystykę fizykochemiczną. Przeprowadzone badania kinetyki uwalniania wymienionych leków wskazują, że zastosowanie Fe-MOF jako nośników cząsteczek aktywnych dobrze rozpuszczalnych w wodzie (izoniazyd i pirazydamid) pozwala na ich wydłużone i kontrolowane uwalnianie. W przypadku cząsteczki trudno rozpuszczalnej, jaką jest cyprofoksacyna, zauważono, że oddziaływanie MOF-lek pozwala na zwiększenie jej rozpuszczalności i szybsze uwalnianie do środowiska. Dowiedziono również, że badane w pracy materiały FeMOF mogą zostać z sukcesem wykorzystane jako kontrast pozytywny w badaniach MRI oraz baza do uzyskania formułacji do podania wziewnego, umożliwiając tym samym monitorowanie oraz dystrybucję leku w niejednorodnej strukturze płuc. Szczegółowej analizie poddano wpływ badanych materiałów Fe-MOF na żywotność komórek nabłonka płuc oraz makrofagów, co jest istotne w kontekście ich potencjalnego zastosowania jako preparatu wziewnego.

W trzeciej części pracy opisano wykorzystanie Fe-MOF jako nośników imatynibu – leku przeciwnowotworowego, którego głównym skutkiem ubocznym jest kardiotoksyczność. Oprócz charakterystyki fizykochemicznej otrzymanego kompozytu, przeprowadzono obszernie badania *in vitro* dotyczące wpływu badanych materiałów oraz ich kompozytów z lekiem na żywotność kardiomioblastów. Dowiedziono, że FeMOF nie wpływają toksycznie na komórki serca, a wydłużone uwalnianie imatynibu z otrzymanych kompozytów IMB@FeMOF pozwala na zniwelowanie kardiotoksyczności leku. Ponadto, uwalniany z zaproponowanych nośników lek wykazuje aktywność przeciwnowotworową względem komórek ludzkiej białaczki promielocytowej.

Uzyskane wyniki wskazują, że materiały MOF posiadają ogromny potencjał jako nośniki leków oraz wykazują wysoką biokompatybilność.

W ramach pracy doktorskiej opublikowano trzy prace, które stanowią część dorobku naukowego obejmującego w sumie 10 publikacji w czasopismach o zasięgu międzynarodowym (suma IF = 63,966).