

## **Dynamiczna krystalografia kwantowa i uczenie maszynowe dla lepszego zrozumienia stabilności termodynamicznej i rozpuszczalności kokryształów leków**

Ludzkość od zawsze dąży do opracowywania coraz lepszych i bardziej skutecznych leków. Jednak droga od odkrycia substancji aktywnej do stworzenia gotowego leku jest pełna wyzwań. Jednym z kluczowych problemów jest biodostępność, czyli zdolność leku do wchłaniania się w organizmie. Wiele substancji aktywnych (API) ma niską rozpuszczalność lub słabo przenika przez błony, co utrudnia zastosowania w przemyśle. Te trudności można częściowo rozwiązać, wybierając odpowiednią postać stałą leku - sole, solwaty czy kokryształy.

Kokryształy powstają w wyniku połączenia dwóch lub więcej różnych cząsteczek w jednej sieci krystalicznej. Najczęściej są to cząsteczki substancji czynnej (API), czyli tej odpowiedzialnej za działanie leku, oraz tzw. koformera. Koformerem może być inna substancja czynna (w przypadku kokryształów API-API) lub inne związki uznane za bezpieczne w przemyśle farmaceutycznym. Okazuje się, że niejednokrotnie formułacje leków zawierających kokryształy wykazują się lepszą biodostępnością od tych z zastosowaniem czystego API. Obecnie w sprzedaży pojawiają się pierwsze leki będące kokryształami, dodatkowo kilkanaście układów kokryształów znajduje się a na różnych etapach badań klinicznych.

Niestety, przewidywanie właściwości termodynamicznych kokryształów, takich jak stabilność czy rozpuszczalność, stanowi ogromne wyzwanie zarówno dla metod eksperymentalnych jak i teoretycznych. Eksperymentalne wyznaczenie rozpuszczalności nie jest sprawą trywialną, wymaga dużej ilości próbek, wielu eksperymentów. W przypadku metod teoretycznych, nawet w sytuacji, gdy znana jest struktura danego kokryształu trudno jest przewidzieć jego własności termodynamiczne i rozpuszczalność.

Głównym celem projektu jest rozwiązanie tego problemu: zaproponowanie nowych modeli teoretycznych, które w oparciu o dane uzyskiwane z rentgenowskich pomiarów monokrystalicznych oraz obliczeń teoretycznych pozwolą uzyskiwać własności termodynamiczne (w tym rozpuszczalność) dla kokryształów. Opracowane przez nas metody udokładnienia drgań normalnych względem danych rentgenowskich, zostaną rozwinięte w taki sposób, aby również miały zastosowanie do wyznaczania właściwości termodynamicznych kokryształów.

Oprócz metod teoretycznych służących do przewidywania rozpuszczalności kokryształów coraz częściej próbuje się również stosować metody uczenia maszynowego. Dzięki wykorzystaniu takich metod, możemy w dużo szybszy sposób otrzymywać wstępne modele, które będą udokładniane przy wykorzystaniu zaproponowanej przez nas metody. W ten sposób procedura wyznaczania właściwości termodynamicznych kokryształów zostaje znacząco przyspieszona, a dla większych układów, pozostających poza zasięgiem dokładnych metod chemii kwantowej, staje się wykonalna.

W ramach projektu planujemy także szeroko zakrojone badania eksperymentalne w poszukiwaniu nowych kokryształów leków. Wykorzystując najnowsze techniki krystalizacji (roboty do krystalizacji, młynki kulowe, reaktory do krystalizacji) planujemy otrzymać nowe kokryształy kilku wyselekcjonowanych przez nas API. Następnie określimy struktury otrzymanych kokryształów, a także zbadamy rozpuszczalności. Uzyskane wyniki porównamy z otrzymanymi przez nas metodami teoretycznymi.

Zaproponowane przez nas metody umożliwią szybsze oszacowywanie rozpuszczalności i stabilności termodynamicznej kokryształów, a w konsekwencji przyczynią się do opracowania bardziej skutecznych leków.