

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

This work presents the synthesis and characteristics of novel polymeric carriers in drug delivery systems for antibacterial treatments, including tuberculosis therapy. The systems of linear copolymers were developed using monomeric ionic liquid (MILs) on the base of choline, which was biofunctionalized by incorporation of therapeutic substances.

Preparation of therapeutically active choline monomer was achieved by exchange of the chloride anion in the quaternary ammonium group in the initial [2-(methacryloyloxy)ethyl]trimethylammonium chloride (TMAMA/Cl) on the pharmaceutical anion, including *p*-aminosalicylate (PAS), ampicillin, and cloxacillin. Afterwards, the modified choline monomer was copolymerized with methyl methacrylate (MMA) through controlled atom transfer radical polymerization (ATRP) to generate the well-defined conjugates of linear copolymers functioning as single drug systems. In analogical way, the copolymerization of two pharmaceutically functionalized monomers MIL1 and MIL2 resulted in the dual drug copolymer conjugate systems. This approach enabled the development of various drug delivery systems with tailored compositions.

Furthermore, the amphiphilic properties of choline-based poly(ionic liquid)s (PILs) containing Cl or PAS anions have been confirmed by critical micellization concentration (CMC), demonstrating their suitability as matrices for micellar systems. The unique copolymer structure promoted the formation of self-assembled systems, allowing for the encapsulation of drug, e.g., *p*-aminosalicylate in the form of acidic and sodium salt (PASA, PASNa), and isoniazid (ISO). The encapsulation of drug in the case of Cl-based choline copolymers provided a single drug systems, whereas the ionic conjugates of polymers containing PAS anions were developed to the dual-drug systems with synergistic therapeutic effects (PAS⁻/ISO) or to the single-drug systems with enhanced drug efficacy (PAS⁻/PASA, PAS⁻/PASNa).

In vitro studies confirmed the controlled release of drugs, with initial rapid release observed within the first four hours, followed by a sustained release over 24–72 hours. The structure of the copolymers and the nature of the incorporated drugs influenced the release kinetic profiles. The designed choline-based polymer systems demonstrated strong drug-loading capacities and effective encapsulation, highlighting their potential as advanced carriers for antibacterial therapy.

ABSTRAKT ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Niniejsza praca przedstawia syntezę i charakterystykę nowatorskich nośników polimerowych w układach dostarczania leków do terapii przeciwbakteryjnych, w tym leczenia gruźlicy. Układy kopolimerów liniowych zostały otrzymane z wykorzystaniem monomerycznej cieczy jonowej (MIL) na bazie choliny, którą poddano biofunkcjonalizacji poprzez wprowadzenie substancji terapeutycznej.

Przygotowanie terapeutycznie aktywnego monomeru cholinowego polegało na wymianie anionu chlorkowego w grupie amoniowej wyjściowego chlorku [2-(metakryloiloxy)etylo]-trimetyloamoniowego (TMAMA/Cl) na anion farmaceutyczny, taki jak *p*-aminosalicylanu (PAS), ampicyliny i kloksacyliny. Następnie, zmodyfikowany monomer cholinowy został poddany kopolimeryzacji z metakrylanem metylu (MMA) metodą kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu (ATRP) w celu uzyskania dobrze zdefiniowanych jonowych koniugatów liniowych polimerów działających jako systemy dostarczające jeden lek. Analogicznie, kopolimeryzacja dwóch farmaceutycznie funkcjonalizowanych monomerów MIL1 i MIL2 prowadziła do powstania koniugatów polimerowych zawierających dwa różne leki w układzie. Podejście to umożliwiło opracowanie różnorodnych systemów dostarczania leków o precyzyjnie dostosowanym składzie.

Ponadto, amfifilowe właściwości cholinowych poli(cieczy jonowych) (PIL) zawierających aniony Cl lub PAS zostały potwierdzone poprzez pomiary krytycznego stężenia micelizacji (CMC), co wykazało ich przydatność jako matryc dla układów micelarnych. Unikalna struktura kopolimerów sprzyjała samoorganizacji umożliwiając enkapsulację leków, tj. PAS w formie kwasowej lub soli sodowej (PASA, PASNa) oraz izoniazydu (ISO). W przypadku kopolimerów zawierających jednostki choliny w przeciwnym chlorkowym enkapsulacja prowadziła do układów transportujących jeden lek. Z kolei, enkapsulacja leków w matrycy koniugatu polimeru z anionami farmaceutycznymi umożliwiła przygotowanie układów z dwoma lekami o synergistycznym działaniu terapeutycznym (PAS⁻/ISO) lub układów z jednym lekiem o zwiększonej skuteczności terapeutycznej (PAS⁻/PASA, PAS⁻/PASNa).

Badania *in vitro* potwierdziły kontrolowane uwalnianie substancji farmaceutycznych, początkowo szybko uwalnianych w ciągu pierwszych czterech godzin, a następnie stopniowo w ciągu 24–72 godzin. Struktura kopolimerów oraz natura zawartych leków miały istotny wpływ na profile kinetyczne uwalniania. Otrzymane układy polimerów cholinowych wykazały wysoką zdolność do załadowania lekiem oraz skuteczną enkapsulację, podkreślając ich potencjał jako zaawansowanych nośników do terapii przeciwbakteryjnej.