Oponentní posudek k disertační práci
Mgr. Martina Pravdy

"Substituované poly(ethylenglykoly) jako nosiče léčiv"

Disertační práce si klade za cíl přípravu polymerních nosičů pro systémy s cílenou distribucí léčiv. Předložená práce obsahuje 91 číslovaných stran textu a přílohu, kterou tvoří separáty publikovaných prací, kde je disertant vždy jedním z autorů. V disertační práci jsou výsledky dokumentovány 7 grafy, 1 obrázkem, 9 tabulkami a 215 odkazy na použitou literaturu. Členění textu do jednotlivých kapitol je logické a názvy jednotlivých kapitol jsou v souladu s jejich obsahem. Cíle disertační práce jsou jasně definovány a velice přesně popsány. Teoretická část vychází z velkého objemu prostudované literatury, přičemž použité prameny vycházejí především z vědeckých prací uveřejněných v renomovaných časopisech. Použité prameny jsou vesměs novějšího data (většinou uveřejněné práce v letech 2000-2009).

V části teoretické jsou také jasně a přehledně diskutovány konjugáty polymeru a biologicky aktivních látek a to z hlediska polymerní matrice i z pohledu účinných složek kopolymeru. Značná pozornost je také věnována antimykotikům a je detailně popsán především amfotericin B.

Velice kvalitně je sepsána část, která se týká metodologických přístupů použitých v disertační práci. Jsou zde jasně a kriticky zkodnoceny postupy příprav polymerních nosičů - modifikovaných poly(ethylenglykolů) a polyaminokyselin, vytvářejících blokové kopolymery. Pozornost je věnována také metodice studia stability připravených konjugátů amfotericinu B.

Experimentální část obsahuje laboratorní postupy prací při syntézách, jednotlivé kroky syntéz a charakteristiku připravených látek. Kapitola výsledků zahrnuje diskuzi získaných poznatků a kritické zhodnocení. Již zde je patrný vědecký přístup disertanta při řešení dané problematiky.

K předložené disertační práci mám spíše připomínky a náměty do diskuse:

- Na str. 10 je uvedeno, že se v literatuře můžeme setkat i s jiným označením pro poly(ethylengykoly) a to poly(ethylenoxid), poly(oxyethylen) nebo poly(oxiran). Autor dále v celé práci používá označení poly(ethylenglykol). Myslím si, že vhodné označení je poly(oxyethylen) podle České komise pro makromolekulární nomenklaturu vycházející z doporučení (IUPAC).
- Na stejné straně disertant uvádí že poly(ethylenglykol) má molekulové hmotnosti 200 až 600. Jedná se o hmotnostně střední relativní molekulovou hmotnost nebo o číselně střední relativní molekulovou hmotnost ($\bar{M}_w$ nebo $\bar{M}_n$)? Mohlo by se jednat i o viskozimetrickou relativní molekulovou hmotnost ($\bar{M}_\eta$), která nebývá tak používaná a známa. Lze nejspíše přepokládat, že se v tomto neúplném zápise skrývá hmotnostně střední relativní molekulová hmotnost ($\bar{M}_w$).
- Na str. 20 disertant uvádí, že „v případě přípravy blokových kopolymerů polyaminokyselin a poly(etgylenglykolu) je jako iniciátoru běžně používáno PEGu...". Z hlediska makromolekulární chemie si pod pojmem iniciátor polymerace / kopolymerace skrývá něco úplně jiného. Poly(ethylenglykol) je podstatnou částí molekuly kopolymeru a ne pouze začátečním stavební jednotkou polymerního řetězce. Další tento jev je na str.41.
- Na str. 52 je uvedena hodnota M_w = 5 000 g/mol pro α-methoxy-ω-amino-poly(ethylenglykol). Jaký je důvod pouze v tomto jediném případě charakterizovat polymer molární hmotností? (pak však nelze použít index $_w$) V celé práci je používána hmotnostně střední relativní molekulová hmotnost. Na stejné straně je uvedena hodnota $\bar{M}_w$ = 7 500 získaná gelovou permeační chromatografií. Jakou metodou byla získána hodnota číselně střední relativní molekulová hmotnost $\bar{M}_n$ pro výpočet stupně polydisperzity, který je zde uveden?
- Na str. 54 je uvedeno schéma reakce přípravy tříblokového kopolymeru. Za závorkami je uveden vždy stejný index n, tedy stejný pro všechny bloky kopolymeru. Takovýto zápis znamená, že n = n = n, což rozhodně není možné. Indexování by bylo správné ve formě x-y-z (v ideálním případě x-y-x). Při znalosti $\bar{M}_w$ = 10 000 pro výchozí polymer a $\bar{M}_w$ = 13 200

pro kopolymer lze snadno vypočítat polymerační stupně jednotlivých bloků a indexům x, y, z přiřadit konkrétní číselnou hodnotu.

- Na straně 68 je opět tvrzení, že polymer je iniciátor polymerace a je zde uvedena neúplně „molekulová hmotnost polymeru", stejně jako již na straně 10. Disertant na straně 75 uvádí že:" Rychlost uvolňování proléčiva z konjugátu je závislá na molekulové hmotnosti polymerního léčiva" Myslím si, že se tím jen umocňuje důležitost přesného vyjadřování molekulových hmotností.
- Na str. 80 jsou uvedeny velmi pěkné snímky ze skenovacího elektronového mikroskopu (SEM). U těchto zobrazení je vhodné uvádět měřítko čitelné ze snímku nebo alespoň použité zvětšení. Většinou je rovněž vhodné uvádět pro reprodukovatelnost měřené i použité podmínky při snímání záznamu.

Přes veškeré připomínky, které jsou námětem k diskusi při obhajobě, musím jednoznačně konstatovat, že předložená disertační práce je vysoce kvalitní, experimentálně podložená s dobře diskutovanými výsledky. Předložená disertační práce je významným přínosem pro další výzkum v oblasti bioorganické chemie. Z celé práce je patrné vysoké nasazení disertanta a rozsáhlý souhrn znalostí a dovedností z více vědních oborů.

Disertant prokázal způsobilost tvořivé vědecké práce a dosáhnuté původní výsledky jsou přínosem pro další rozvoj vědy. Disertační práci, kterou vypracoval Martin Pravda, hodnotím kladně a jednoznačně

doporučuji

k obhajobě. Po úspěšném obhájení navrhuji udělit vědecko-akademickou hodnost „Ph.D." v oboru Bioorganická chemie

V Pardubicích 7.10.2009

prof. Ing. Andréa Kalendová, Dr.