

Posudek disertační práce MSC Alessandro Jäger *Aliphatic polyester-based nanoparticles as drug*

Cílem této práce je nalézt podmínky přípravy polyesterových nanočástic definované velikosti s úzkou distribucí molekulových hmotností, které by byly vhodné pro aplikace v živých organizmech. Vedle již doporučených, komerčně dostupných, polymerů poly(D,L-mléčná-co-glykolová kyselina) (PLGA), poly(D,L-mléčná kyselina) (PLA) a poly(ϵ -kaprolaktonu) (PCL), autor syntetizoval kopolyester poly(butylen sukcinat-co-butylendilinoleát) (PBS/PBDL). Pro přípravu nanočástic byla zvolena technika nanosrážení (nanoprecipitation), kdy se roztok polymeru přidává za neustálého míchání do přebytku srážedla. V závěrečné fázi se rozpouštědlo odstraňuje podle svého charakteru buď dialýzou, nebo odpařením. Výsledkem je disperze nanočástic (NP). Takto získané disperze byly charakterizovány statickým a dynamickým rozptylem světla, elektroforetickým rozptylem světla, maloúhlovým rozptylem X-paprsků a kryo-transmisní elektronovou mikroskopií. V dalším kroku byl sledován vliv enkapsulace hydrofobního modelového léčiva na vlastnosti nanočástic a v konečné fázi byla ověřena toxicita nanočástic PBS/PBDL, potažených PHPMA, s kancerostatikem *in vitro* na rakovinných buňkách.

Výsledky jednotlivých fází této práce byly již publikovány v mezinárodních recenzovaných časopisech (6 prací, jejichž prvním nebo druhým autorem je Alessandro Jäger). Tyto práce jsou součástí této práce.

V její prvé části jsou stručně charakterizovány jednotlivé fáze práce. V úvodu je charakterizován význam polymerních nosičů v biologických aplikacích a požadavky na ně kladené. Krátka kapitola popisuje syntézu polyesterů a zabývá se problémem vysoké polydisperzity polyesterů a způsobů jak polydisperzitu snížit. V následující kapitole jsou objasněny fyzikální principy použitých metod pro charakterizaci nanočástic a jejich aplikace. Další kapitoly jsou stručnými souhrny přiložených publikací. Tato část disertace je doplněna velkým počtem citací, což svědčí o tom, že autor má dobrý přehled o současném stavu problematiky. Výsledky a závěry publikované v renomovaných časopisech ukazují, že je autor schopen pracovat samostatně, ale také se zapojit do týmové práce.

V práci jsem našel řadu překlepů a nesrovnalostí, které však nesnižují kvalitu práce.

- Str. 4 V textu nad obrázkem je uvedena oblast rozměrů nanočástic $1 - 10^3$ nm. V obrázku 1.1 je ale tato oblast vymezena mezi $1 - 10^2$ nm.
- Str. 7 rozpustnostní parametr δ není definován na základě rovnováhy solid-liquid (entalpie tání), ale na základě rovnováhy liquid-gas (výparná entalpie).
- Str. 29 a 30 ρ -ratio a ζ -potenciál nejsou uvedeny v seznamu symbolů.
- Str. 44 koncentrační závislost ζ -potenciálu není v obrázku 4.2a, ten neexistuje.
- Obr. 4.3 chybí informace o systému, na kterém byla tato závislost naměřena.
- Str. 47 odkaz na obr. 4B; má být obr. 4.4b.

V rámci diskuse mám následující otázky:

- 1) Pomocí rozpustnostního parametru δ je vyhodnocen Floryho interakční parametr χ , který je v této práci použitý pro charakterizaci interakce mezi rozpouštědlem a srážedlem (vodou). Použitá rozpouštědla jsou s vodou mísitelná, což je podmínkou pro použití srážecí techniky pro přípravu nanočástic. Hodnoty χ parametru, uvedené v práci pro tyto binární směsi, jsou v rozmezí 3,5 až 6,5. Pro regulární roztoky je kritická hodnota tohoto parametru 2. Co způsobuje, že jsou tyto kapaliny mísitelné, přesto že by se podle jejich hodnot χ vyšších než 2, dalo předpokládat, že tyto kapaliny budou nemísitelné?
- 2) Poměr $\rho=R_G/R_H$ je použitý při interpretaci vnitřní struktury nanočástic. Hodnoty tohoto parametru, uvedené v tab. 3.1. platí buď pro homogenní částice, nebo ideální polymerní řetězce. Podle mého názoru, je hustota polymerních segmentů v nanočástici bližší hustotě řetězců v doméně větveného polymeru, než v klubku ideálního polymerního řetězce. Jak by se změnil poměr ρ , kdybychom uvažovali poměr gyračního a hydrodynamického poloměru pro model nanočástice jako větveného polymeru?

MSC Alessandro Jäger splnil všechny podmínky doktorského studia. Jím předložena disertační práce ***Aliphatic polyester-based nanoparticles as drug*** odpovídá svým rozsahem a kvalitou požadavkům kladených na takovou práci. Doporučuji přijetí práce k obhajobě.

V Praze 1.10.2015

Doc. Ing. Antonín Sikora, CSc.