



UNIVERZITA
KARLOVA

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
KATEDRA FYZIKÁLNÍ A MAKROMOLEKULÁRNÍ CHEMIE
ALBERTOV 6, 128 43 PRAHA 2

TEL.: 22195 1297, FAX: 22491 9752

Posudek oponenta na disertační práci „Responsive Polymer Materials: From Light- to Thermo- and Redox-Responsive Systems“, kterou předložil Ing. Pavel Švec

Disertační práce Ing. Pavla Švece představuje příspěvek pro oblast vývoje, přípravy a aplikace dobře definovaných biokompatibilních polymerních materiálů citlivých na vnější fyzikální a chemické podněty. Disertační práce vychází z výzkumné tematiky dlouhodobě úspěšně rozvíjené na pracovišti Prof. Martina Hrubého, který byl školitelem této práce. Z pohledu aplikačního, výzkum prezentovaný v disertaci směřoval k vývoji systémů vhodných pro řízenou dopravu a uvolňování léčiv a systémů kombinujících současně diagnostické a terapeutické funkce.

P. Švec se ve své práci věnoval širokému spektru nových responsivních oligomerních a polymerních materiálů, které zahrnovalo (i) fotoaktivní nemetalované a metalované pyrazinaceny, (ii) kopolymery s fotoresponsivními nitrofenylovými substituenty, (iii) potenciálně MRI účinné poly(akrylát)ové a poly(2-oxazolin)ové polymery obsahující ve struktuře fluoralkylové a současně redoxně aktivní ferrocenové skupiny a (iv) blokové a gradientové kopolymery na bázi nově připravených 2-aryl-2-oxazolinových monomerů. Pro přípravu polymerů byly většinou využity a optimalizovány kontrolované radikálové a kationtové řetězové polymerizace, které umožnily účinnou kontrolu molekulárně hmotnostních a kovalentních parametrů produktů. V řadě případů byla studována a interpretována též formální kinetika polymerizací. Polymerizace byly v některých případech vhodně kombinovány s postpolymerizačními modifikacemi primárních polymerů. Výchozí speciální monomery byly většinou syntetizovány v rámci disertační práce podle literárních nebo autorem navržených postupů. V odpovídajících případech byla studována tvorba a rozpad micel a nanočástic vznikajících z připravených polymerů, jakož i kinetika uvolňování modelového léčiva z těchto species. Pro charakterizaci a studium funkčních parametrů připravených materiálů autor využil odpovídající techniky, zejména SEC, pokročilé techniky NMR, DLS, cyklickou voltametrii, elektronovou mikroskopii a další. Interpretace výsledků a závěry prezentované autorem jsou racionální a dobře podložené rozsáhlými experimenty. Práce přináší řadu nových poznatků v oboru responsivních polymerních materiálů. Z mého pohledu se jako nejzajímavější jeví prokázaný a detailně diskutovaný vliv redoxního přechodu mezi diamagnetickými ferrocenovými a paramagnetickými ferroceniovými skupinami na charakter ^{19}F NMR spekter různě fluorovaných polymerů. Zajímavá je též detailní studie vývoje složení kopolymerizačních soustav v průběhu syntézy oxazolinových gradientových kopolymerů.

Práce Ing. Pavla Švece je založena na šesti publikacích v recenzovaných mezinárodních časopisech, přičemž u dvou z těchto publikací je P. Švec prvním autorem. Publikace jsou uvedeny jako přílohy disertační práce. Pro úplnost je třeba doplnit, že P. Švec je autorem/spoluautorem dalších dvanácti publikací (dvakrát jako první autor), které však nejsou zahrnuty do disertační práce. Předložená disertační práce obsahuje stručný úvod přehledně pojednávající o metodách přípravy dobře definovaných polymerů a o jejich samouspořádávání aplikovatelném při procesu řízené dopravy a uvolňování léčiv

v biologických systémech. Část věnovaná výsledkům a jejich diskusi je sepsána stručným nicméně přehledným a jasným způsobem a poskytuje čtenáři většinou potřebné informace o provedených experimentech i o způsobu interpretace jejich výsledků. Z mého pohledu bych pouze uvítal detailnější reakční schémata v kapitole věnované přípravě pyrazinacenových materiálů (Kap. 3.1.).

K odborné stránce práce mám následující dotazy a náměty do diskuse:

1. V úvodu práce autor hodnotí přístupy využívající tzv. EPR efekt (Enhanced Permeation and Retention) jako překonané s ohledem na nízkou účinnost cíleného směřování léčiv. Mohl by autor přiblížit, kdy a případně s jakou mírou konsensu došlo ve vědecké komunitě k odklonu od konceptu EPR.
2. Vznikají při derivatizaci pyrazinacenů (reakce N atomů cyklů s alkyl bromidy) pouze neutrální nebo též iontové (kvarternizované) produkty. Z Obr. 3 na str. 39 není odpověď na tuto otázku plně jasná.
3. Při metalaci pyrazinacenů pomocí Ru komplexu by teoreticky mohlo docházet k výměně (až všech) *bpy* ligandů komplexu za pyrazinacenové segmenty. Byl tento jev pozorován nebo dokonce cíleně studován např. při použití podstechiometrického množství komplexu?
4. ¹⁹F NMR spektra polymerů v Kap. 3.4.3 byla výrazně ovlivněna redox přechodem ferrocenových skupin z diamagnetického do paramagnetického stavu. Byl studován vliv tohoto přechodu i na ¹³C a ¹H NMR spektra?
5. U kopolymerů s nitrofenylovými skupinami dochází k (cílenému) UV indukovanému odštěpení nitroaromátů. Jsou nízkomolekulární produkty tohoto odštěpení (autor udává nitrosobenzaldehyd) biokompatibilní?
6. SEC technika byla použita jako základní nástroj charakterizace připravených polymerů. Předpokládám, že pro detekci byl použit detektor rozptylu světla. Mohl by autor tento detektor specifikovat (MALS, LALS)? Jakým způsobem byly určovány hodnoty dn/dc nezbytné pro vyhodnocení?

Závěrem rád konstatuji, že práce přináší řadu nových cenných poznatků pro oblast vývoje dobře definovaných responsivních biokompatibilních polymerních materiálů a prokazuje schopnost autora řešit komplexní vědecké problémy. Práce plně vyhovuje požadavkům kladeným na práci disertační. Doporučuji proto, aby na základě této práce obdržel pan Ing. Pavel Švec titul PhD.

V Praze dne 15. září 2024

Doc. RNDr. Jan Sedláček, Dr.