

OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

„VÝZKUM TRANSPORTU A DEPOZICE AEROSOLŮ V DÝCHACÍM SYSTÉMU DĚTSKÉHO A DOSPĚLÉHO PACIENTA“

Autor: Ing. Ondrej Mišík
Školitel: doc. Ing. František Lízal, Ph.D.
Pracoviště: Energetický ústav, Fakulta strojního inženýrství, VUT v Brně

Oponent: doc. PharmDr. Jan Gajdziok, Ph.D.
Ústav farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita

Aktuálnost řešené problematiky:

Pro tuto dizertační práci bylo zvoleno **vysoce aktuální téma** týkající se rozsáhlého výzkumu transportu a depozice inhalovaných aerosolů u dětských pacientů; obecně inhalačních technik; a také dospělého onkologického nemocného u něhož byla *in silico* a *in vitro* zkoumána možnost cíleného inhalačního podání chemoterapeutika v lipozomální formě.

Práce vychází a výzkumně rozpracovává a upřesňuje poznatky o efektivitě inhalační léčby, která je ovlivněna řadou faktorů (např. tvarová specifika dýchacích cest, individuální dechové schopnosti pacienta, zvládnutí inhalační techniky atd.), které mají neoddiskutovatelný vliv na oblast depozice inhalovaných částic. Řada zmíněných odlišností je spojena s věkem, schopnostmi a aktuálním zdravotním stavem pacienta. V oblasti inhalační terapie existuje **aktuální požadavek na rozšíření znalostí o depozici aerosolu v plicích různých populací pacientů**, umožňující lepší přizpůsobení léčby specifickým těmto pacientům. Význam této práce vidím také ve využití inženýrského přístupu v podobě výpočtového modelování (*in silico*), kdy následné experimentální ověření pomocí studie na modelech dýchacího systému (*in vitro*) vede k zisku závěrů s **aplikovaným medicínským přesahem**.

Charakteristika dizertační práce:

Předložená dizertační práce je sepsána ve slovenštině na 183 stranách, čerpá z celkem 218 citovaných vědeckých publikací a má klasické členění prací tohoto typu. Strukturálně je práce rozdělena na 19 kapitol, kdy úvodní (teoretické) kapitoly jsou věnovány historii inhalační terapie, a především popisu nových aktuálních výzev v oblasti inhalačního podávání léčiv (cílená terapie onkologických postižení dýchacích cest; specifika dýchacích cest a tím i nutnost přizpůsobení inhalačních systémů dětskému pacientovi; dechové profily ve spojení s inhalační technikou při nebulizační léčbě atd.). Teoretické části vycházejí z kritického rozboru nejdůležitějších publikací v daných oblastech. Kvitují doplnění teoretických kapitol o množství závěrů z řady studií, kdy jsou stručně uvedeny i cíle, provedení a závěry každé ze zmíněných studií.

Experimentální část práce se pak zabývá třemi základními tématy. První je zaměřeno na experimentální identifikaci dýchacích režimů dětského pacienta (10 měsíců vs 5 let), výpočtové modelování depozice a transportu aerosolů v dýchacím systému těchto pacientů a experimentální validace in silico získaných dat. V této kapitole jsou diskutovány a hodnoceny důležité inovativní poznatky vztahující se k nutnosti přizpůsobení inhalační terapie dětskému pacientovi a je také konstatována dobrá shoda mezi in silico a in vivo daty, což může dopomoci rozšíření výpočtových přístupů v predikci depozice aerosolů v plicích dětských pacientů.

Druhá oblast experimentální činnosti je zaměřena na experimentální identifikaci dýchacích profilů pacientů při použití nebulizátoru a bez něj a stanovení jeho vlivu na dechový profil. Následuje výpočtová identifikace transportu a depozice aerosolů v RT při zohlednění vlivu nebulizátoru na dechový profil pacienta. V této kapitole bylo zjištěno, že tlaková ztráta způsobená zkoumanými inhalačními zařízeními může významně ovlivnit profil průtoku při dýchání pacienta, a zároveň se tento účinek liší mezi nebulizátory v závislosti na jejich konstrukci. Tento účinek ovlivňuje usazování aerosolu v dýchacích cestách člověka zejména v případě větších částic. Pomalý a hluboký vdech může přimět pacienty dýchat s nižším průtokem, což má za následek vyšší podíl částic schopných proniknout hlouběji do plic.

Třetí a poslední experimentálně řešenou oblastí je vývoj lipozomálních systémů pro inhalační podání erlotinibu, léčiva na nemalobuněčný karcinom plic, a to v kombinaci s výzkumem vhodného způsobu aerosolizace těchto systémů. Práce se pokouší o doplnění této problematiky hlubší analýzou vlivů nebulizace na stabilitu lipozomů, či na parametry nebulizovaného aerosolu při dopravování erlotinibu enkapsulovaného do lipozomálního systému. Také nabízí realističtější analýzy potenciálního dopravování takového systému do plic pomocí nebulizace.

Experimentální kapitoly mají dle mého posouzení patřičné náležitosti, nadstandardní rozsah i velmi dobrou úroveň. V rámci experimentální činnosti v průběhu DSP obsáhl uchazeč řadu dovedností. Celkově lze konstatovat, že v průběhu experimentální činnosti bylo získáno velké množství výsledků a cíle dizertační práce byly splněny. Oceňuji především praktickou aplikovatelnost získaných poznatků.

Dotazy, připomínky a náměty k diskuzi:

- Některé slovní obraty jsou ve vztahu k odbornému a vědeckému zaměření práce voleny nevhodně (především v „neodborných“ pasážích Úvodu). Jde např. o chybné používání termínů mimo obor uchazeče (drogy, Hyoscaminus atd.) – viz také posudek na Projekt dizertační práce.
- V čem vnímáte vyšší biokompatibilitu lipozomálních inhalovaných částic oproti těm z jednoduchých sacharidů (viz str. 19).
- Obr. 12 (s. 26) - první fotka dle mě neodpovídá principem SMI (pružina, colliding jets), ale spíše mřížkovému typu inhalátoru. Můžete prosím vysvětlit?
- Potvrzují Vaše výzkumy a máte tedy podobný názor jako studie uvedená na str. 30, která tvrdí, že jako hranice pro respirabilní frakci částic lze požadovat jejich aerodynamický průměr do 3 um, oproti běžně zaužívanému okolo 5 um. Můžete prosím schematicky vyjádřit, jak je to dle Vašich experimentů a znalostí se zohledněním skupin/populací pacientů (dle věku, pohlaví atd.).
- Souhlasíte s požadavky kladenými na NGI (Tabulka 1), nebo byste některé parametry volil jinak?
- Můžete prosím přiblížit, jak stádium ovariálního cyklu ovlivňuje u žen geometrii DC (s. 49)?

- Můžete blíže popsat v experimentech použitý nebulizátor a jeho výhody, klinické použití a zkušenost (Aerogen Solo)?
- Jak problematická je konstrukce nebulizátoru produkujícího částice pro děti vhodné velikosti tedy cca 1-2,5 um? je takovýto dostupný?
- Jaká byla koncentrace lipozomálních částic v aerosolizované disperzi?

ZÁVĚR

Ing. Ondřej Mišík vypracoval dizertační práci založenou na přehledné rešeršní, kritické teoretické části a rozsáhlé experimentální vědecké činnosti. Uchazeč podložil svoji dizertační práci publikačními výstupy v časopisech s IF (9 publikací uvedeno v seznamu publikací; 2x první autor – jeden under review). Jeho vědeckou kompetentnost dokladuje také podíl na řešení grantových projektů, neimpaktivní publikační výstupy (celkem 25). Uchazeč **splnil cíle práce**, jak je patrné z kvalitně popsaného shrnutí. Kladně hodnotím řadu rozsáhlých inovativních experimentů, dvojí přístup zahrnující jak výpočtovou predikci depozice, tak i experimentálně stanovenou depozici ve zvolené replice plic, široký záběr a velký objem práce s multidisciplinárním přesahem, přehlednost, logické členění a vazby a v neposlední řadě přesah do aplikační sféry. Prokázána byla také schopnost uchazeče pracovat s odbornou a vědeckou literaturou, využít informací pro vlastní samostatnou vědeckou činnost, schopnost dosažené výsledky zhodnotit a interpretovat je do adekvátních závěrů a také práce ve vědeckém týmu. **Z uvedeného se domnívám, že uchazeč dostatečně prokázal tvůrčí a vědecko-výzkumné schopnosti a předložená dizertační práce splňuje požadavky kladené na práci tohoto typu.** Na základě výše uvedeného doporučuji, aby byla předložená dizertační práce Ing. Ondřeje Mišíka přijata k obhajobě a byl mu po úspěšné obhajobě a splnění všech předepsaných povinností udělen titul Ph.D.

V Brně, 23. 9. 2024


doc. PharmDr. Jan Gajdziok, Ph.D.