

Oponentský posudek na disertační práci doktoranda Ing. Petra Bračky

Název práce: Zařízení pro přípravu personalizovaných krytů ran a ověření bezpečnosti a účinnosti

Školitel: prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA

Oponent: doc. PhDr. Ing. Jaroslav Průcha, CSc., Ph.D.

Posuzovaná disertační práce patří v širším slova smyslu do oboru vývoje nových medicínských technologií, přičemž hlavním cílem práce je disruptivním způsobem přispět k možnostem péče o obtížně se hojící, zejména infikované nebo chronické rány. Práce je zaměřena na předklinický výzkum, orientovaný na testování vybrané varianty krytu rány, který je připraven s pomocí řešeného technického zařízení. Uskutečněné experimenty byly zaměřeny na předklinickou bezpečnost a účinnost ve smyslu zohlednění požadavků příslušné legislativy pro zdravotnické prostředky – MDR (Medical Devices Regulation), jejichž výsledky jsou následně hodnoceny z hlediska dopadu na návrh řešeného zařízení.

Práce má odpovídající celkový rozsah 134 stran a je logicky členěna do 8 kapitol, včetně úvodu a závěru. Práce uvádí nadstandardně vysoký počet referencí, které jsou však v citacích v textu plně využity. Tematicky lze věcnou část práce rozdělit do tří částí:

- popis využívaných technických řešení a analýza odpovídajících postupů pro testování,
- návrh předklinického experimentu,
- souhrn výsledků a diskuse.

Disertační práce, kromě účelného řešení aktuální vědecko-výzkumné problematiky, představuje rovněž ucelený a přiměřeně validovaný vývoj zařízení pro přípravu zdravotnického prostředku pro efektivní podporu terapie obtížně se hojících ran.

a) Zhodnocení významu disertační práce pro obor

Lze plně akceptovat výchozí teze doktoranda, že obtížně se hojící, zejména infikované a/nebo chronické rány, představují významný socioekonomický problém a podpora, či urychlení jejich hojení je zcela zásadním přínosem. V hodnocené práci je přitom velmi správně zahrnut požadavek personalizace péče o ránu, který má významný potenciál přispět k lepším výsledkům léčebného procesu.

Dostupná data z různých zdrojů ilustrují jednoznačný trend zvyšující se prevalence tzv. civilizačních chorob, které jsou také vzhledem k prodlužující se délce života pokládány za významný faktor vzniku zejména chronických ran, a dá se tudíž předpokládat, že s nutností řešit tuto problematiku se bude klinická praxe setkávat stále častěji. Studovaná problematika je tedy tématem vysoce aktuálním, jehož význam ještě dále poroste.

Nové poznatky o hojení ran jsou publikovány stále a v návaznosti na ně jsou do klinické praxe zaváděny nové postupy léčby. Ošetřování chronických ran již není chápáno pouze jako izolovaná, lokální záležitost, ale využívá se komplexních přístupů k terapii. Péče o ránu se tak stává multioborovou záležitostí, která vyžaduje nejen spolupráci lékařů nejrůznějších oborů i pracovníků dalších zdravotnických oborů, ale hledání dalších, efektivních nástrojů pro realizaci moderních postupů v léčbě. Farmaceutické firmy a výrobci zdravotnických

prostředků uvádí v reakci na takto nově generované požadavky na trh nové, sériově vyráběné terapeutické materiály a přístroje k lokálnímu ošetření ran. Vzhledem k náročným požadavkům legislativy však dochází k prosazení inovativních, sériově vyráběných zdravotnických prostředků se značným časovým odstupem. Proto zaměření na kryty ran s vysokým stupněm personalizace, jejichž příprava je reálná přímo ve zdravotnickém zařízení a v rámci zásadně méně náročného regulatorního procesu, tedy s možností rychlé implementace nejnovějších poznatků lékařské, ale i biomedicínské vědy do praxe, je vysoce progresivním a potenciálně velmi přínosným přístupem.

Základním konceptem oboru biomedicínského inženýrství je přitom vývoj zdravotnických přístrojů a zařízení, což zaměření na vývoj a ověřování návrhu zařízení pro přípravu řešeného moderního krytí ran ve výše uvedeném kontextu bezpochyby naplňuje. Toto „funkcionalizační zařízení“ má potenciál vytvořit prakticky realizovatelnou variantu přípravy krytů ran na signifikantní úrovni personalizace s reálným dopadem, resp. přínosem pro péči o pacienta.

Disertační práce má tudíž pro vědecko-výzkumné a vývojové aplikace v oblasti vývoje biomedicínské a klinické techniky, zásadní význam. Práci rovněž považuji za významný příspěvek k oboru biomedicínského inženýrství jako celku i k oboru samotné klinické medicíny v oblasti hojení ran.

b) Vyjádření k postupu řešení problému, použitým metodám a splnění stanoveného cíle

Postup řešení je koncipován logicky a práce ilustruje systematický a racionální postup řešení problému. Ve třetí kapitole zaměřené na „východiska“ je proveden systematický a přiměřeně podrobný popis použitých technických řešení, které nelze i přes řadu publikovaných patentů a užitných vzorů, jichž je doktorand spoluautorem, považovat za obecně známá. Doktorand v koncepci práce předjímá, a v podkapitole 3.3 podrobně analyzuje kvalifikaci řešeného zařízení i jeho výstupů ve vztahu k MDR, tj. základnímu regulativu pro zdravotnické prostředky, což je zásadní pro aplikaci relevantních požadavků v odpovídajícím rozsahu. Zohlednění regulatorních požadavků a jejich syntéza s požadavky vědecké práce je jedním z charakteristických prvků posuzované práce. Jak je také v příslušné kapitole široce diskutováno, tento přístup je s ohledem na aktuální podmínky právního prostoru EU v zásadě nezbytností a zohlednění regulatorních požadavků již od raných fází aplikovaného výzkumu a navazujícího vývoje je tak v zásadě nevyhnutelné. V tomto kontextu jsou precizně zkoumány také pravděpodobné varianty ve vztahu k regulatornímu statusu zařízení a jeho výstupů, vypořádány otázky spojené s v mnoha ohledech hraničním charakterem a následně podrobně analyzovány vhodné metody pro předklinické testování, zejména biokompatibility a předklinické účinnosti řešených prostředků.

Vlastní návrh experimentu následně úspěšně těží s důsledně provedené teoretické analýzy a aplikuje zpracované poznatky na specifický případ řešený v rámci práce. Není opomenuto hodnocení publikované literatury, které je akcentovaným prvkem v rámci MDR jak pro tvorbu koncepce, tak konkrétní volbu konkrétních postupů předklinických testů. Koncepce experimentu je racionální, využívá všech dostupných experimentálních dat a pomocí laboratorních a *in vitro* testů vytváří podmínky pro validní a efektivní realizaci experimentu *in vivo* na modelu malého zvířete. Použití animálního modelu je odpovídajícím způsobem argumentováno s ohledem na komplexní povahu řešeného problému a nutnost vytvoření podmínek, které není dosud stále možné na odpovídajícím stupni emulovat pomocí alternativních metod. Doktorand adekvátně zvažuje pro a proti spojená s využitím pokusných

zvířat a zohledňuje strategii 3R – „Replacement, Reduction, and Refinement“ (náhrada, redukce a zdokonalení) – jejímž cílem je v předklinickém testování zajistit pouze racionální a ohleduplné používání laboratorních zvířat a zachování adekvátní projekce z hlediska bioetických úvah. Výsledky jsou shrnuty přehledně v rámci strukturovaně rozpracované páté kapitoly. Míra detailu je odpovídající s uplatněním vhodně volených priorit. Diskuse je provedena v nadstandardním rozsahu.

Doktorand jako metodu pro dosažení vytčeného cíle zvolil testování vybraných konkrétních předklinických charakteristik výstupů připravených řešeným zařízením s pomocí předklinického experimentu, resp. experimentů, které jsou tedy realizovány zároveň pro účely ověření návrhu zařízení v rámci dané fáze jeho vývoje, a to s ohledem na možnost následného využití výsledků v regulačním procesu posouzení shody. Tento postup je logicky a uceleně argumentován. Předklinická testování obecně jsou plně relevantním nástrojem jako pro získání dat ve fázi ověřování návrhu, která jsou následně využita jeho zlepšení, tak pro následné prokázání shody s regulačními požadavky. Z práce je zřejmá dobrá orientace nejen v odborných technických otázkách, která je zcela nezbytná pro realizaci výzkumu a vývoje na popsané úrovni, ale také v otázkách postupů využívaných v rámci vývoje zdravotnických prostředků a obecněji klinické techniky, ve smyslu zohlednění nutnosti aplikace požadavků na výstupy (kryty ran) i na zařízení samotné ve smyslu jeho kvalifikace a validace procesu s jeho využitím pro tvorbu výstupů na požadované úrovni kvality.

Jako cíl disertační práce byla doktorandem stanovena iterace ověření návrhu funkcionalizačního zařízení ve zvoleném rozsahu, což deklaruje jako identifikaci, návrh a realizaci kroků ke zjištění míry plnění vybraných uživatelských a regulačních požadavků v dané fázi vývoje. Jako zcela zásadní požadavek v tomto ohledu staví produkci krytu rány požadovaných parametrů, přičemž argumentuje, že vývoj funkcionalizačního zařízení od vývoje jednotlivých variant produkovaných krytů ran v zásadě nelze oddělit z důvodu zpětného, resp. vzájemného ovlivnění vstupních požadavků. Tento cíl byl v rámci práce zcela uspokojivě naplněn, jelikož dokumentované výsledky umožňují validní interpretaci v souladu s tímto cílem.

Výše uvedené platí i ve vztahu k vyslovené tezi, kterou měla práce ověřit, tedy že „personalizované kryty ran jako zdravotnické prostředky pro humánní medicínu lze připravovat s využitím funkcionalizačního zařízení podle popsaných technických parametrů, a takto připravené zdravotnické prostředky mají potenciál prokázat v rozsahu ověřovaných aspektů předklinickou bezpečnost a účinnost.“ Mohu tedy jednoznačně potvrdit, že stanovené cíle byly splněny.

c) Stanovisko k výsledkům disertační práce a k přínosu doktoranda

Doktorand v posuzované práci pečlivě dokumentuje dosažené výsledky pro dílčí cíle práce i použité metody. Výsledky jsou shrnuty velice přehledně v rámci strukturovaně rozpracované páté kapitoly. Míra detailu je odpovídající s uplatněním vhodně volených priorit. Diskuse výsledků je provedena v nadstandardním rozsahu a podporuje jak vlastní experimentální výstupy, tak vyvozené závěry. Podstatná část výsledků je součástí publikace, kterou doktorand (jako první autor) publikoval ve významném, tematicky relevantním impaktovaném periodiku (IF = 5,4, Q1). Použité postupy v rámci práce rozsah publikace přesahují, jsou původní a společně s již zmíněnou detailní analýzou výsledků jsou přínosem pro obor.

d) Vyjádření k systematicce, přehlednosti, formální úpravě a jazykové úrovni práce

Také v tomto ohledu není důvod k posuzované práci vyslovit připomínky. Již bylo uvedeno výše, že práce je zpracována systematicky a na odpovídající úrovni detailu. Vyzdvihují důsledný popis použitých zařízení a také použitých chemických látek, na úroveň CAS čísel.

Jazykovou úroveň textu hodnotím celkově kladně. Práce je bez zřejmých gramatických chyb, s precizní grafickou úpravou. Texty jsou velmi dobře srozumitelné i přes sklon doktoranda k hutným vyjádřením a delším souvětím. Formální zpracování dat je také velice precizní, grafy, tabulky, diagramy a obrázky jsou názorné, srozumitelně popsány, s odvolávkami na odpovídajících místech v textu. Veškeré použité zkratky jsou vysvětleny. Veškerá uváděná literatura je na vhodných místech textu vhodně citována.

e) Vyjádření k publikacím doktoranda

V seznamu publikovaných prací doktoranda vztahujících se přímo k disertaci jsou uvedeny 2 práce, obě impaktované. Jedná se o již zmíněnou publikaci v prestižním časopisu Nanomaterials (IF = 5,4, Q1) a publikaci ve sborníku odborné konference NANOCON (viz databáze WOS).

Doktorand je dále spoluautorem 2 dalších impaktovaných článků (WOS), relevantních pro problematiku hojení ran.

Podle mého názoru je publikační aktivita doktoranda, a to i vzhledem ke kvalitě publikovaných výsledků a jejich citacím, plně odpovídající.

Doktorand zároveň uvádí několik patentů a CZ užitných vzorů, které se vztahují k tématu práce a jejichž je spoluautorem. Rozsah vytvořených chráněných technických řešení, přestože se jedná o spoluautorství v rámci kolektivu, je pro doktoranda zcela nadstandardní.

f) Jednoznačné vyjádření oponenta, zda doporučuje či nedoporučuje disertační práci k obhajobě

Předložená disertační práce splňuje všechny požadavky, které jsou kladeny na tento typ kvalifikační práce, tj. obsahuje původní výsledky a je samostatnou tvůrčí vědeckou prací s náležitými vědeckými přínosy. Proto práci zcela jednoznačně a bez námitek k obhajobě doporučuji.

Dotazy do diskuse:

1. Str. 28 – jsou argumentovány preferované doplňkové účinky krytu rány (antibakteriální, antioxidační) a na jejich základě je proveden výběr účinných látek. Jaké jsou další uvažované účinky a možnosti využití účinných látek?
2. Str. 86 – je zmíněna „funkcionalizační cartridge, chráněné užitným vzorem [V]“. Jaké má toto řešení přínos pro návrh zařízení?

V Praze dne 15.05.2024

doc. PhDr. Ing. Jaroslav Průcha,
CSc., Ph.D.