

**Ocena rozprawy doktorskiej**

mgr. Pawła Rochowskiego

pt. *“Mechanizmy procesu transportu masy w materiałach porowatych i ich wpływ na model wchłaniania transdermalnego”*

wykonanej pod kierunkiem dr. hab. Janusza Szurkowskiego

Badanie mechanizmów transportu przez ludzką skórę oraz opracowania nowych przezskórnych systemów terapeutycznych stanowi interesujące zagadnienie dla medycznych i kosmetycznych zastosowań. W szczególności istotne wydaje się rozwijanie i implementacja nieinwazyjnych metod obserwacji procesu wnikania leków, połączonych z matematycznymi modelami pozwalającymi uwzględnić złożoność procesu transdermalnego transportu. Tematyka rozprawy poświęcona jest tym zagadnieniom i dotyczy monitorowania penetracji substancji leczniczych w modelu imitującym naskórek. Wykorzystane techniki eksperymentalne umożliwiają śledzenie zmian stężenia substancji wraz pod powierzchnią membrany oraz pozwalają uzyskać informacje o procesach zachodzących na jej powierzchni. Natomiast zastosowany, rozbudowany model matematyczny uwzględnia mechanizmy oddziaływania leku z matrycą oraz jego degradację chemiczną i wpływ zewnętrznych pól na dynamikę transportu badanej substancji w modelowej membranie.

Celem rozprawy doktorskiej mgr. Pawła Rochowskiego było stworzenie, na bazie klasycznego modelu transportu masy, modelu matematycznego wchłaniania transdermalnego i jego zastosowanie do opisu procesu transportu substancji w modelowej membranie oraz analiza jakościowa i ilościowa danych doświadczalnych opisujących proces transportu w układzie lek-matryca. Badania spektroskopowe wykonano dla ditranolu (substancji przeciwgrzybiczej) i typowego materiału porowatego – membrany dodekano-kolodionowej (DDC).

Przedstawiona do oceny rozprawa ma 161 stron, na których umieszczono 49 rysunków i 8 tabel. Temat rozprawy został sformułowany w oparciu o bardzo dobrą znajomość piśmiennictwa światowego. Na podkreślenie zasługuje aktualność podjętych zagadnień, o czym świadczy szeroko cytowane piśmiennictwo liczące 203 pozycje, gdzie oprócz prac

najnowszych znajdują się również klasyczne prace (np. *Ficka* z 1855 roku), których nie sposób pominąć w tego typu opracowaniach. Warto byłoby jednak podać literaturę stosując pełne dane bibliograficzne! Układ pracy jest typowy, zachowane są rozsądne proporcje pomiędzy częścią teoretyczną oraz rozdziałami poświęconymi materiałom i metodom a opisanymi wynikami badań, wnioskami, podsumowaniem oraz materiałami uzupełniającymi i spisem literatury. Wydaje się, że do rozprawy można byłoby dołączyć wykaz stosowanych oznaczeń, co zdecydowanie ułatwiłoby czytanie tekstu.

Opracowanie poprzedza *Wstęp*, w którym oprócz wprowadzenia sformułowano również cel i założenia pracy doktorskiej.

W rozdziale *Transport masy w ośrodku porowatym* Autor wprowadza uogólniony model transportu uwzględniający proces dyfuzji, dyspersji mechanicznej i adwekcji, a poprzez dodane do równań transportu człony kinetyczne, także procesy zachodzące wewnątrz badanego układu (sorpcja, degradacja chemiczna substancji) oraz prezentuje trzy metody analityczne rozwiązywania omawianego zagadnienia (metodę separacji zmiennych, metodę transformaty Laplace'a i metodę obrazów). Rozdział *Transport transdermalny* przybliży zagadnienia związane z budową skóry oraz pokazuje możliwe drogi przenikania i wchłaniania substancji przez skórę, jak również opisuje własności ludzkiej skóry jako bariery wchłaniania oraz klasyczne modele transportu transdermalnego. Sposób opracowania tych rozdziałów świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu Autora w zakresie zagadnień teoretycznych, wymagających interdyscyplinarnego podejścia, a jednocześnie o umiejętności połączenia modelowania matematycznego z eksperymentem fizycznym.

W kolejnym rozdziale *Techniki pomiarowe wykorzystane w pracy* znajdujemy opis komplementarnych metod zastosowanych do obserwacji procesu transportu i uzyskania informacji o rozkładzie stężenia substancji pod powierzchnią próbki (profilometria fotoakustyczna) oraz o procesach zachodzących na granicy lek-matryca (badania zwilżalności powierzchni). Wydaje się, że niektóre z zawartych informacji można byłoby potraktować skrótowo lub pominąć. Moim zdaniem opis mógłby ograniczać się tylko do zwięzłego przedstawienia najważniejszych informacji i zagadnień dotyczących bezpośredniej aktywności Autora pracy. Na przykład zbyt obszernie opisano metody niestosowane w omawianej pracy doktorskiej – interferometryczną metodę badania efektu fototermicznego oraz metody pomiaru kątów kontaktu (wznoszenia kapilarnego, płytki Wilhelmy'ego, ekspandującej kropli). W tym miejscu warto może byłoby podać dokładność, z jaką ręcznie regulowano pochylenie stolika w wykorzystywanej metodzie nachylonej płytki.

Charakterystykę i przygotowanie do badań ditranolu jako leku oraz matrycy z dodekanolu i nitrocelulozy (membrana DDC) opisano w rozdziale *Materiały wykorzystane w pracy*.

Zasadniczą częścią rozprawy są opisy rezultatów przeprowadzonych prac badawczych wraz z interpretacją, zestawione oraz przedyskutowane w ramach rozdziału szóstego *Badania profilometryczne* i rozdziału siódmego *Badania powierzchni*. W dwóch kolejnych rozdziałach zebrano końcowe wnioski oraz nakreślono perspektywy dalszych możliwości wykorzystania w celach poznawczych i aplikacyjnych zastosowanych w pracy technik pomiarowych oraz modeli matematycznych.

Recenzowana praca niewątpliwie zawiera dobrze zaplanowane i konsekwentnie przeprowadzone badania weryfikujące możliwość stosowania zbudowanego modelu matematycznego do opisu procesu transportu leku przez naskórek. Umiejętnie sformułowany przez Autora cel pracy został konsekwentnie zrealizowany i umożliwia wskazanie osiągnięć opisanych w rozprawie, które moim zdaniem zasługują na podkreślenie. Są to m.in.:

- (1) opracowanie modelu matematycznego transportu transdermalnego uwzględniającego zarówno proces dyfuzji, jak i mechanizmy oddziaływania leku z matrycą, degradację chemiczną oraz wpływ pola grawitacyjnego na dynamikę przepływu masy w ośrodku oraz przeprowadzenie jego walidacji,
- (2) wykorzystanie nieinwazyjnej metody (profilometrii fotoakustycznej) do śledzenia procesu transportu leku w modelu naskórka ludzkiego i wyznaczenie względnej koncentracji substancji w objętości próbki na głębokości od 6 do 26  $\mu\text{m}$ ,
- (3) uzyskanie informacji o wpływie pola grawitacyjnego na proces wchłaniania leku oraz pokazanie, że w układzie ditranol-membrana DDC wiodącym procesem jest dyspersja (na podstawie wyznaczonych współczynników dyspersji ( $D_R$ ) i adwekcji ( $v_R$ ) oraz wyznaczonej liczby Pecleta ( $P$ )),
- (4) uzyskanie jakościowych i ilościowych informacji dotyczących własności sorpcyjno-zwilżających powierzchni badanych próbek.

Przedstawione w pracy osiągnięcia znajdują pełne udokumentowanie w badaniach własnych pana mgr. Pawła Rochowskiego oraz są właściwie dyskutowane i poparte przypisami literaturowymi.

Komentarze oraz pytania, jakie nasunęły się podczas czytania pracy są następujące:

- (1) W proponowanym w pracy modelu (s. 53), cechą substancji determinującą jej dynamikę wchłaniania jest wymiar charakterystyczny (promień molekuly) ze względu na relację  $D_{\text{dyf}} \sim 1/r_c$  (wzór 11) – czy zatem model ten można też stosować np. w przypadku gdy molekula nie jest sferyczna?

- (2) Kilukrotnie w pracy Autor (na s. 58 i 59) używa, moim zdaniem, niewłaściwie terminu „termalizacja próbki”.
- (3) W pracy (s. 85 i s. 96) znajdujemy stwierdzenia „...w przypadku rozpatrywanych fotoczułych układów *termiczna ścieżka* przemian leku ma relatywnie niskie znaczenie, gdy próbka poddana jest dodatkowej irradacji.” oraz „...autorzy uznali przemiany chemiczne ditranolu indukowane światłem bądź interakcje leku z matrycą.” – czy można byłoby zaplanować doświadczenia wykorzystujące metody fototermiczne, które umożliwiłyby rozstrzygnięcie przyczyny przemian chemicznych ditranolu w badanym układzie?
- (4) Na jakiej podstawie przyjęto, że w czasie 4h układ ditranol-membrana dodekanokolodionowa osiąga stan równowagi (s. 87)? Czy badania profilometryczne i powierzchni wykonano w tej samej temperaturze? W jaki sposób i z jaką dokładnością wyznaczono ze zdjęć wartości dynamicznych kątów kontaktu?
- (5) Czy wykonanie badań w szerszym, fizjologicznym zakresie temperatur pozwoliłoby oddzielić współczynnik dyfuzji od współczynnika dyspersji mechanicznej związanego ze strukturą błony?

Strona formalna rozprawy nie budzi, moim zdaniem, zastrzeżeń. Praca została także dobrze zredagowana, co sprawia, że czyta się ją z przyjemnością (pomimo dużej ilości wzorów) i jest to niewątpliwie jej dodatkowy walor. Na uwagę zasługuje staranność opracowania wyników i wyróżniająca się edytorska strona pracy doktorskiej. Można byłoby zaproponować może nieliczne zmiany redakcyjne, związane z drobnymi błędami i nieścisłościami zauważonymi podczas czytania:

1. s. 36, dół l. 12 – warstwa ziarnista nie jest zaznaczona na rys. 9,
2. s. 39, rys. 10 – na schemacie brakuje polskich liter,
3. s. 50, góra l. 9, 23 – „...tłumaczona modelem (68).” oraz „W modelu (69)...” raczej tłumaczona lub w modelu opisanym odpowiednim równaniem,
4. s. 78, góra l. 7 – „metoda płytkowa Wilhelmy’ego”? proponowałabym podać nazwę metody zgodnie z literaturą *K. Piogóń, Z. Ruziewicz „Chemia fizyczna”(PWN)* czyli metoda płytki Wilhelmy’ego
5. s. 82-83, dół l. 3 i 4 – „irradiacja” raczej naświetlanie,
6. s. 87, góra l. 5 – „...na szkiełkach laboratoryjnych wypełnionych czystą wazeliną...” napisałabym pokrytych,
7. s. 88, góra l. 7 – „...w kierunku normalnym próbki...” napisałabym w kierunku normalnym do powierzchni próbki,
8. s. 95, góra l. 13 – „...równań *metodą odbicia...*” powinno być metodą obrazów,
9. s. 96, góra l. 1 i 4 – podano współczynniki dyfuzji w jednostkach [ $\text{cm s}^{-1}$ ] zamiast poprawnie [ $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$ ], ponadto zgodnie z literaturą [185] wartość współczynnika dla ditranolu wynosiła  $(2,1 \pm 0,4) \cdot 10^{-10} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ ,

10. s. 96-97, dół l. 5 oraz pod rys. 33 – „...zmianę wartości maksimum absorpcji...” raczej zmianę wartości w maksimum absorpcji,
11. s. 71, dół l. 10, s. 114-115, góra l. 1 oraz l. 14 oraz s. 116, góra l. 8, 24, 25, s. 121, góra l. 6 – „...cząstek...” raczej cząsteczek,
12. s. 117, dół l. 3 – „...danym Arrheniusowską...” powinno być arrheniusowską,
13. literatura – [133] – Röntgen, [187] – należałoby ujednoczyć zapis.

Powyższe uwagi, po części może natury dyskusyjnej, w niczym nie umniejszają wartości merytorycznej rozprawy.

W podsumowaniu pragnę podkreślić, że rozprawa doktorska mgr. Pawła Rochowskiego zawiera wartościowe z naukowego punktu widzenia wyniki badań, które zostały już częściowo opublikowane w bardzo dobrych czasopismach (publikacje ze spisu literatury: *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* [61] oraz *Applied Surface Science* [190] i [191]). Badania opisane w pracy znacząco wzbogaciły naszą dotychczasową wiedzę oraz wskazują na interesujący, aplikacyjny potencjał zastosowanego komplementarnego podejścia (wykorzystującego metody eksperymentalne w połączeniu z formalizmem matematycznym). Pan mgr Paweł Rochowski wykazał się zdolnością do planowania, realizacji badań oraz analizy i interpretacji otrzymanych wyników, wymagających zaawansowanej wiedzy i umiejętności, co pokazało, że jest dobrze przygotowany do prowadzenia w przyszłości samodzielnej pracy naukowej.

Oceniana rozprawa doktorska, moim zdaniem, spełnia wszystkie wymagania stawiane przez „Ustawę o stopniach naukowych i tytule...” z 14 marca 2003 r. (z późniejszymi zmianami), dlatego też przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Matematyki, Fizyki i Informatyki, wniosek o przyjęcie mojej rekomendacji i dopuszczenie jej Autora, mgr. Pawła Rochowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

