

Recenzja pracy doktorskiej mgr. Pawła Rochowskiego

## **"Mechanizmy procesu transportu masy w materiałach porowatych i ich wpływ na model wchłaniania transdermalnego"**

Praca poświęcona jest badaniom doświadczalnym i teoretycznym procesu przenikania cieczy przez substancje porowate. Celem jest opracowanie modelu odtwarzającego przenoszenie leków przez warstwy powierzchniowe skóry zgodnego z prawami fizyki a w szczególności prawa dyfuzji.

Rozprawa jest dość długa - liczy 161 stron, ale czytając nie sprawia wrażenia bycia zbyt długą.

Praca składa się z 10 rozdziałów i spisu literatury.

We Wstępie najpierw został zarysowany stan opisu problemu:

Modele matematyczne wchłaniania leków – pasywny i aktywny. Wspomniano, że model „przesiákania” nie był rozpatrywany w modelowaniu transportu transdermalnego.

Następnie opisano cele (3) pracy:

1. Budowa modelu transportu.

Model matematyczny opiera się na *prawach Ficka* oraz *równaniu Naviera-Stokesa*

2. Badania doświadczalne procesu transportu leku w modelowym naskórku

W pracy zastosowano dwie techniki pomiarowe: profilometrię fotoakustyczną oraz badania zwilżalności powierzchni.

3. Analiza jakościowa oraz ilościowa procesu transportu ditranolu w membranie DDC.

Cele te zostały osiągnięte, co jednoznacznie kwalifikuje pracę jako wartościową.

Dlatego w pozostałej części recenzji zawarte są głównie uwagi mające na celu tak dyskuszę naukową – krytyczną, jak i wskazanie słabszych punktów pracy.

Tak więc:

Praca nie zawiera spisu używanych symboli (notation), co by znacznie ułatwiło czytanie.

## **W rozdziale 2. „Transport masy w ośrodku porowatym”**

opisano podstawowe pojęcia i metody modelowania stosowane w opisie procesów transportu.

Rozdział podzielony został na osiem podrozdziałów również mających podstrukturę.

Pierwszy podrozdział (2.1) poświęcony jest dyfuzji.

Opis w sposób naturalny prowadzi do praw Ficka a następnie do opisu mikroskopowego, równań Einsteina-Smoluchowskiego i podstawowego rozwiązania równania dyfuzji. Następnie opisano unoszenie (adwekcję), prawo Darcy’ego,

powrócono do adwekcji i konwekcji oraz do opisu wpływu na transport oddziaływań chemicznych. Następnie opisano ośrodek porowaty, adsorpcję, dyspersję mechaniczną. Następujące rozdziały uściślają matematycznie problem przedstawiając ogólny model transportu w ośrodku porowatym oraz Wybrane metody analityczne rozwiązywania różniczkowych równań transportu.

Uwagi:

W sumie rozdział dość lekko się czyta, pomimo niejakej dowolności kolejności przedstawiania problemów. Na przykład prawo Darcy'ego, powstałe dla ośrodka porowatego, powinno być więc przedstawione po opisie takiego ośrodka.

Jako fundamentalny mechanizm transportu masy w ośrodku porowatym rozważana jest dyfuzja w układzie dwuskładnikowym. Wydaje się, że transport w ośrodku porowatym lepiej i dokładniej przybliżany jest jednak przez układ trójskładnikowy:

porowate ciało stałe, dyfundująca substancja (np. woda w glebie, w skórze lekarstwo) i dyfundujący „brak” tej substancji (np. powietrze w glebie, w skórze substancja międzykomórkowa- np. lipidy). W układzie dwuskładnikowym trudno jest bowiem wprowadzić wielkość charakterystyczną dla materiałów porowatych jaką są siły kapilarne i ciśnienie osmotyczne.

Niektóre informacje wydają się być przedstawione w sposób niezbyt stosowny. Na przykład rysunek 2 przedstawia rozwiązania równań i nie nazwałbym 3 krzywych na wykresie dwuwymiarowym „wizualizacją rozwiązań”

Rysunki 4 „Graficzna ilustracja reprezentatywnej elementarnej objętości oraz 5. z podpisem *Procedura uśredniania* wydają się co najmniej niezbyt trafione albo wręcz humorystyczne.

Rysunek 7 (prawa strona) ma ilustrować dyspersję mechaniczną strumienia w ośrodku porowatym. Niestety nie zdaje on sprawy ze zmian prędkości (strzałki?) czyli z tak zwanego paradoksu hydraulicznego. Albo powinien nieść prawdziwe informacje, albo lepiej go nie zamieszczać.

Na rysunku 10 zginęły w druku polskie litery ł, ę, ż, ś.

## Rozdział 3 Transport transdermalny

Służy do pokazania dużej złożoności skóry i prowadzi do konieczności stosowania uproszczeń, które mogą być różne dla różnych związków chemicznych.

*Wydaje mi się że powinno być napisane wyraźnie, że transport transdermalny zależy nie tylko od lekarstwa - substancji którą chcemy transportować, ale również od podłoża w którym jest rozpuszczony czy też rozprowadzony.*

W podrozdziale 3.2 Metody doświadczalne przedstawiono opisowo sposoby badania wchłaniania leku. W zasadzie dla fizyki opisywanej w pracy rozdział nie wnosi żadnych informacji.

W r. 3.3 opisano *Klasyczne modele pasywnego transportu transdermalnego* koncentrujące się wokół praw Ficka.

Ogólnym wrażeniem nasuwającym się po przeczytaniu rozdziału 3 jest fakt, że bardzo trudno jest symulować przenikanie leku przez skórę jako jednego rodzaju proces fizyczny. W zależności bowiem od własności fizykochemicznych tak leku jak i podłoża w którym jest rozprowadzony proces transportu oparty może być o inne zjawiska – dyfuzję, unoszenie, procesy chemiczne itd. Wydaje się również, że istotnym czynnikiem dla transportu jest występujący w skórze gradient temperatury.

**Rozdział 4** to opis stosowanych technik pomiarowych:

Spektroskopii fotoakustycznej oraz Pomiarów parametrów zwilżalności powierzchni.

Najpierw opisano w sposób jasny i przystępny spektroskopię fotoakustyczną: a w szczególności

Techniki fototermiczne

Procesy termalizacji w ciele stałym oraz

Teorię Rosencwaiga-Gersho.

W tym miejscu trzeba zauważyć, że

- w równaniach 75, 76 współczynnik absorpcji  $\alpha$  jest ujemny, w 79  $\alpha$  jest dodatni;
- wzór 83 opisuje wielkość zespoloną  $\delta p$  nie może więc ona odpowiadać zmianie ciśnienia w komorze pomiarowej. Jaki sens fizyczny mają więc obie części – urojona i rzeczywista  $\delta p$ ?

Następnie opisano Aparaturę pomiarową i Profilometrię fotoakustyczną z fundamentalną (literaturową) zależnością (91) drogi dyfuzji cieplnej od częstotliwości.

Po tym opisano Pomiar zwilżalności powierzchni jako badań uzupełniających penetrowanie substancji w głąb sztucznej skóry, oraz Parametry zwilżalności i Histerezę kąta kontaktu.

W sumie w przystępny sposób opisane zostały metody doświadczalne co jest cenną informacją tak dla następców jak i osób studiujących tematykę.

## **Rozdział 5 Materiały wykorzystane w pracy**

W pracy wykorzystywano membrany dodekano kolodionowe w których dyfundował 2% roztwór ditranolu w wazelinie. Jaki i ewentualnie czy miał wpływ wybór wazeliny jako podłoża do wnikania leku? Może całość procesu i wyznaczone wielkości zależą od rodzaju podłoża. Pomimo relatywnej długości pracy brak mi tego rodzaju dyskusji oprócz opisu ditranolu.

Następnie opisany został sposób wytwarzania membran dodekano-kolodionowych jako modelu skóry. Istotne wydają się pytanie:

Czy powstałe w drodze syntezy i wysychania (ok. 70 min) membrany są w jakiejś części wypełnione powietrzem? ( na stronie 113 napisano –istnieje możliwość, że płyn roboczy wpływa do kapilar...). Jeśli tak, to stosowany model dyfuzji dwuskładnikowej jest w zasadzie bardzo grubym, żeby nie napisać – nie fizycznym-

przybliżeniem. To stwierdzenie nie oznacza jednak, że ten model nie może być stosowany. Ale sens fizyczny wyznaczanych wielkości jest nieco inny a procesy transportu wyglądają inaczej niż są opisane w recenzowanej pracy.

## Rozdział 6 Badania profilometryczne

Opis doświadczenia.

Podstawową do interpretacji doświadczenia jest zależność (115) amplitudy od częstotliwości i (91) tłumienia fali od częstotliwości.

Wzór (115) jest jednak niedokładny żeby nie napisać błędny. Amplituda sygnału przyrównana jest do odwrotności częstotliwości do niezdefiniowanej potęgi, czyli wyraża się w jednostkach czasu do niezdefiniowanej potęgi.

Nie zostało napisane również, że relacja (115) wynika z teorii Rosencweiga i Gersho i w jaki sposób.

Należy podkreślić, że dokładne rozumienie wielkości mierzonych jest rzeczą fundamentalną dla porównania doświadczenia z modelem – teorią.

Wykres 31 został podpisany jako widmo fotoakustyczne procesu transportu membranowego co wydaje się sformułowaniem niestosownym.

Również wykres w postaci zawieszonych punktów w rzucie 3D na płaszczyznę w zasadzie jest nieczytelny, podobnie jak inne wykresy kropkowe, szczególnie w obszarze małych częstotliwości.

W pracy nie podano w jaki sposób dyfunduje przez badaną membranę czysta wazelina i wobec tego czy inne procesy oprócz unoszenia leku przez wazelinę są istotne i należy uwzględniać je w modelowaniu. Rodzi się pytanie, czy rzeczywiście badano proces transport leku czy przy pomocy leku badano prędkość transportu wazeliny. Ciekawym byłoby zobaczyć więc czy i jak różnicuje się transport leku od transportu wazeliny.

Podrozdział 6.2 Model matematyczny zawiera 4 modele równań transportu począwszy od najprostszego. Równania dotyczą koncentracji leku i jego rozprzestrzeniania się w membranie. Równania opisują dyfuzję w układzie dwuskładnikowym, nieco tylko zmodyfikowaną.

Nie dyskutowana jest rola wazeliny i ew. pustych miejsc w membranie. Nie jest to więc model transportu przez układ porowaty, raczej jego sprowadzenie do układu dwuskładnikowego. Brak jest sił kapilarnych i ich ew. wpływu na transport. Rodzi się więc znowu pytanie : co i w czym dyfunduje?

Modele III i IV zawierają wyraz uwzględniający adwekcję  $v dC/dx$  z wyraźnym błędem  $-d/dt$ .

Podrozdział **Wyniki** zawiera zestawienie parametrów transportu dopasowanych do danych doświadczalnych: stałej  $D$ , prędkości unoszenia stałej  $k$  i  $m$  w zależności od modelu i metody rozwiązania. Autorowi udało się więc sparametryzować badany proces transportu przy pomocy kilku parametrów o dobrze określonym sensie fizycznym, co uważam za sukces.

Uwagi:

Do badania rozkładu koncentracji użyta została metoda fotoakustyczna, bazująca na powstawaniu fali cieplnej w membranie. Efektem więc ubocznym musi być nagrzewanie membrany powodujące zmiany współczynnika dyfuzji  $D$  (malenie wraz ze wzrostem  $x$ ). Współczynnik ten może wykazywać wtedy zależność od częstotliwości, czasu naświetlania. Jaki wpływ na wyznaczone stałe ma więc sama metoda obserwacji?

Na wykresach 34 – 41 ze względu na nieprzezroczystość płaszczyzn teoretycznych nie można ocenić jakości dopasowania- odległości danych doświadczalnych od płaszczyzn teoretycznych. Szczęśliwie autor podał również liczbowe wartości współczynników dopasowania modeli do danych doświadczalnych (tabela 5.) ale dotyczą one całości przebiegu nie pokazując w których obszarach dopasowanie jest lepsze a w których gorsze.

Zamieszczony na podstawie pracy literaturowej wykres 33 wyraźnie sugeruje że model uwzględniający fotodegradację ditranolu jest niestosowny do symulacji danych doświadczalnych. Krzywa dopasowania ma bowiem pochodną (jak się wydaje) monotonicznie zmienną w przeciwieństwie do danych doświadczalnych zmieniających się sigmoidalnie (jak krzywa logistyczna).

## **Rozdział 7 Badania powierzchni**

Badania doświadczalne transportu przez membranę zostały uzupełnione o badania zachowania się dyfundującej substancji na powierzchni membrany. Rozdział ten opisuje bardzo interesujące pomiary choć trochę mam wrażenie że niekoniecznie związane są z szybkością wchłaniania leku w warstwy skóry. Rozprowadzając lek na chorym miejscu staramy się bowiem od razu wprowadzić lek mechanicznie wcierając w warstwę powierzchniową, nie czekając na długotrwałe procesy dyfuzji powierzchniowej. Niemniej jednak procesy te również mogą być badane i opisywane. Tak więc w rozdziale 7. opisano badanie powierzchni poprzez pomiar parametrów zwilżalności oraz ich zmian w czasie wynikających z sorpcji powierzchniowej leku w rozpatrywanym układzie ditranol-membrana DDC

Pomiary wstępne- zbadano parametry zwilżalności powierzchni aby następnie zbadać Wpływ transportu leku na własności powierzchniowe

Kinetyka adsorpcji powierzchniowej poczynić próba wyznaczenia współczynnika dyspersji.

Warto zauważyć, że procesy zilustrowane na rys 48, 49 mają charakter zmian populacyjnych z ograniczonymi zasobami, czyli opisywanymi krzywą logistyczną lub równaniami (nieliniowymi) typu  $dS/dt = k S (1-S)$ .

## **Rozdział 8. Wnioski i 9. Podsumowanie**

zawierają streszczenie wyników pracy i stosowanych metod doświadczalnych i

modelowych, czyli

1. Opracowano nowy model matematyczny transportu transdermalnego
2. Stosując *metodę obrazów*, znaleziono dokładne rozwiązania równań transportu
3. Zastosowanie profilometrii fotoakustycznej umożliwiło śledzenie procesu transportu leku w układach imitujących ludzki naskórek
4. przetestowano cztery modele transportu o różnym stopniu złożoności
5. podjęto próbę wykorzystania technik pomiaru parametrów zwilżalności powierzchni w badaniach transportu transdermalnego.

## Rozdział 10 Materiały uzupełniające

### Podsumowanie

Praca stanowi ciekawe studium transportu substancji przez model skóry, prowadzące do opisu tego złożonego zjawiska poprzez prostą dyfuzję dwuskładnikową parametryzowaną przez kilka dobrze określonych parametrów. Pokazano, że można w ten sposób interpretować i opisywać dane doświadczalne, również zmierzone w drodze trudnych doświadczeń.

W sumie uważam, że praca spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim i wnoszę o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego

---

Maciej Kolesar