



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA CHEMICKÁ

FACULTY OF CHEMISTRY

ÚSTAV FYZIKÁLNÍ A SPOTŘEBNÍ CHEMIE

INSTITUTE OF PHYSICAL AND APPLIED CHEMISTRY

MODELOVÁNÍ DIFÚZNÍHO TRANSPORTU LÉČIVA

MODELING OF DRUG DIFFUSION TRANSPORT

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Veronika Matulová

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.

BRNO 2025

Zadání bakalářské práce

Číslo práce: FCH-BAK1948/2023 Akademický rok: 2024/25
Ústav: Ústav fyzikální a spotřební chemie
Studentka: **Veronika Matulová**
Studijní program: Chemie pro medicínské aplikace
Studijní obor: bez specializace
Vedoucí práce: **prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.**

Název bakalářské práce:

Modelování difúzního transportu léčiva

Zadání bakalářské práce:

1. Seznámit se s cestou léčiva v organismu s důrazem na její difúzní složku (rešerše).
2. Seznámit se s balíkem COMSOL – základy jeho funkce a používání.
3. Na základě dosavadních poznatků mateřského pracoviště zvolte vhodný model studující vzdálenost, kterou nosiče léčiv za daných podmínek urazí. Proveďte příslušné modelování.
4. Shrňte výsledky modelování, zhodnoťte jejich dopad na cestu (nosiče) léčiva v organismu.

Termín odevzdání bakalářské práce: 26.5.2025:

Bakalářská práce se odevzdává v děkanem stanoveném počtu exemplářů na sekretariát ústavu. Toto zadání je součástí bakalářské práce.

Veronika Matulová
studentka

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.
vedoucí práce

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.
vedoucí ústavu

V Brně dne 3.2.2025

prof. Ing. Michal Veselý, CSc.
děkan

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zaměřuje na difúzi nosičů léčiv v organismu. Základem je využití programu COMSOL Multiphysics a modulu Particle Tracing. Cílem bylo vytvořit modely, které budou simulovat, jak daleko může nosič léčiva dorazit v prostředí o různé viskozitě. Byly zvoleny dva přístupy – částicový přístup uvažující diskrétní nanočástice a koncentrační, který uvažuje kontinuální přístup. Dále byl využit přídatný skript pro vypočtení MSD a byla zkoumána jeho souvislost s koncentrací. Dále bylo diskutováno využití těchto počítačových modelů pro praktické využití.

ABSTRACT

This bachelor's thesis focuses on the diffusion of drug carriers in the human body. The core of the work is the use of COMSOL Multiphysics and the Particle Tracing module. The aim was to create models that simulate how far a drug carrier can travel in environments of varying viscosity. Two approaches were chosen – a particle-based approach considering discrete nanoparticles and a concentration-based approach using a continuous representation. An additional script was used to calculate the MSD (mean square displacement), and its relationship with concentration was investigated. Furthermore, the potential practical applications of these computational models were discussed.

KLÍČOVÁ SLOVA

Brownův pohyb, difúze, střední kvadratický posun (MSD), COMSOL Multiphysics, Particle Tracing

KEYWORDS

Brownian motion, diffusion, Mean Squared Displacement (MSD), COMSOL Multiphysics, Particle Tracing

MATULOVÁ, Veronika. *Modelování difúzního transportu léčiva*. Online, bakalářská práce. Miloslav PEKAŘ (vedoucí práce). Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, 2025. Dostupné z: <https://www.vut.cz/studenti/zav-prace/detail/156713>. [cit. 2025-05-26]

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a že všechny použité literární zdroje jsem správně a úplně citovala. Bakalářská práce je z hlediska obsahu majetkem Fakulty chemické VUT v Brně a může být využita ke komerčním účelům jen se souhlasem vedoucího bakalářské práce a děkana FCH VUT.

.....

podpis studenta

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucímu své bakalářské práce prof. Ing. Miloslavu Pekařovi, CSc., za vedení, za pomoc a rady při zpracování této práce. Také bych ráda poděkovala Ing. Jakubu Koláčkovi za poskytnutí skriptu pro výpočet MSD a Bc. Matouši Vránovi za poskytnuté rady.

OBSAH

1	ÚVOD	7
2	TEORETICKÁ ČÁST	8
2.1	Cesta léčiva v organismu	8
2.1.1	Absorpce	8
2.1.2	Distribuce	8
2.1.2.1	Difúze a difúzní koeficient	8
2.1.2.2	Prostup látek přes biomembrány	9
2.1.3	Metabolismus a exkrece	9
2.2	Brownův pohyb a střední kvadratický posun (MSD)	9
2.2.1	Brownův pohyb	9
2.2.2	Střední kvadratický posun (MSD)	11
2.3	COMSOL Multiphysics	12
2.3.1	Tvorba modelu	12
2.3.1.1	Geometrie	13
2.3.1.2	Fyzika	14
2.3.1.3	Síť	14
2.3.1.4	Studie	14
2.3.1.5	Analýza a interpretace výsledků	14
2.3.2	Modul Particle Tracing	15
2.3.3	Využití pro modelování cesty léčiv	15
3	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	16
3.1	Tvorba výchozího modelu	16
3.2	Koncentrační (kontinuální) model	17
3.3	Částicový (diskrétní) model	18
3.4	Pravděpodobnost přenosu (Transmission probability)	18
3.5	Střední kvadratický posun (MSD)	19
4	VÝSLEDKY A DISKUSE	20
4.1	Chybová hláška	20
4.2	Koncentrační model	22
4.3	Výsledky částicového modelu	25
4.4	Transmission probability	27
4.5	Střední kvadratický posun (MSD)	28
4.6	Diskuse výsledků	29

5	ZÁVĚR	30
6	ZDROJE.....	31

1 ÚVOD

Difúzní transport představuje klíčový mechanismus pohybu částic v biologických systémech. Pochopení procesů spojených s šířením léčiv v organismu je zásadní pro návrh efektivních způsobů cíleného podávání léčiv. Difúze, často ovlivněná Brownovým pohybem nanočástic v komplexním prostředí, hraje významnou roli nejen v pasivním transportu, ale také v interakci léčiv s buněčnými strukturami. Pouze zlomek aplikovaného nosiče se dostane v těle na místo určení a kromě biologických faktorů může hrát roli i jeho příliš pomalý transport v biologickém prostředí. Mimo jiné pak mají čas biologické eliminační procesy odstranit jej z organismu. Proto se tato práce věnuje základnímu modelování Brownova pohybu.

V této bakalářské práci je pozornost zaměřena na modelování difúze nosičů léčiv za využití numerických metod. Hlavním nástrojem pro tvorbu modelů byl program COMSOL Multiphysics, konkrétně modul Particle Tracing, který umožňuje simulovat trajektorie jednotlivých částic i koncentrace v prostředí připomínajícím vnitřní prostředí organismu. Práce využívá jak částicový přístup, sledující diskrétní pohyb jednotlivých nanočástic, tak koncentrační přístup, který popisuje transport jako spojitý proces.

Cílem této práce je využít model Brownova pohybu, analyzovat pohyb částic v různých viskozitních podmínkách a diskutovat možnosti využití těchto simulací v praxi, například při návrhu efektivních systémů pro cílenou aplikaci léčiv. Součástí práce je rovněž výpočet střední kvadratické vzdálenosti (MSD) a analýza její závislosti na koncentraci částic.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Cesta léčiva v organismu

Cestou léčiva v organismu od podání až po vyloučení se zabývá farmakokinetika. Ta se dělí na čtyři fáze – absorpci, distribuci, metabolismus a exkreci [1].

2.1.1 Absorpce

Léčivo může do organismu vstoupit různými cestami, které předurčují rychlost a rozsah absorpce v organismu. Při různých způsobech vpravení do organismu může být dosaženo různých účinků.

Faktory, jež ovlivňují rychlost absorpce patří vlastnosti léčiva, aplikační cesta, velikost dávky, resp. koncentrace léčiva, velikostí povrchu absorpce a dále pohlavím, věkem a zdravím organismu.

Transdermální podání je forma, kdy je absorpce nejvýznamnějším, protože léčivo je vstřebáváno kůží. Takto lze dobře regulovat hladinu léčiva v těle. Nicméně nejčastějším způsobem je podání perorální, tedy skrze trávicí soustavu. Kyselé látky se lépe absorbují v místě s kyselým pH, tedy v žaludku, protože se zde vyskytují v nedisociované formě. Naopak zásaditější se lépe vstřebávají ve střevě, protože pankreatické šťávy zde zvyšují pH. Jedním z dalších způsobů vpravení je intravenózní aplikace, kdy se léčivo dostává ihned do krevního řečiště a je tedy zcela vynechána fáze absorpce, díky čemuž je celý proces rychlejší. U látek, které mají být vstřebány plicní epitelem, zejména narkotik, dochází k inhalačnímu podání. [1]

2.1.2 Distribuce

Proces, při němž dochází k šíření léčiva z řečiště do tkání se nazývá distribuce a je nejrychlejším krokem dříve zmíněných procesů farmakokinetiky. Léčivo musí překonat systém membrán v organismu. Rychlost distribuce tedy závisí na vazbě na plazmatické bílkoviny, průtoku krve tkáněmi a difúzi. [1]

2.1.2.1 Difúze a difúzní koeficient

Difúze je kvantitativně nejvýznamnější mechanismus při distribuci léčiv. Je to proces, při němž dochází k pohybu molekul z místa o vyšší koncentraci do místa s nižší koncentrací dané látky [2]. Jedná se tedy o samovolný děj, jehož příčinou je neuspořádaný tepelný pohyb částic, popsáný též jako Brownův pohyb. V tomto případě ovšem převažuje pohyb ve směru koncentračního gradientu.

V případě, že mezi dvěma prostředím existuje membrána propustná pro danou látku, tato látka difunduje a membrána je permeabilní. Veličina, jež popisuje difuzi se nazývá difuzní tok J a vyjadřuje kolik molů látky n projde jednotkou plochy S za jednotku času t :

$$J = \frac{n}{S \cdot t} . \quad (1)$$

Hustota difuzního toku je přímo úměrná koncentračnímu gradientu, což matematicky popisuje 1. Fickův zákon:

$$J = -D \frac{\Delta c}{\Delta x} , \quad (2)$$

kde D je difuzní koeficient, c je koncentrace a x je osa v jejímž směru dochází k pohybu látky. Difuzní koeficient závisí na velikosti difundující částice. Čím je částice větší, tím pomaleji difunduje. [2]

Dále se pak odvíjí od teploty a tlaku. S rostoucí teplotou mírně roste. V pevných látkách jsou hodnoty D nejnižší (kolem $10^{-20} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$), poté roste v kapalném skupenství (kolem $10^{-9} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$) a v plynech je nejvyšší (kolem $10^{-5} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$). [3]

2.1.2.2 Prostup látek přes biomembrány

Biomembrány tvoří rozhraní mezi různými prostředními v organismu. Odděluje jednotlivé buňky tím, že tvoří plazmatickou membránu nebo obklopují vnitřní orgány v buňce. Jsou tvořeny fosfolipidovou dvouvrstvou, v níž jsou zapuštěny membránové proteiny. Z vnější strany je dvouvrstva tvořená polárními hlavičkami a uvnitř nepolárními řetězci fosfolipidu, proto má amfifilní charakter.

Díky charakteristice biomembrán skrz ně neproniká většina ve vodě rozpustných látek a ostatní pronikají různými mechanismy jako je pasivní či aktivní transport nebo exocytóza a endocytóza.

Pasivní transport probíhá difuzí, která je popsána výše. Tímto způsobem mohou procházet například molekuly O_2 a CO_2 , lipofilní léčiva nebo léčiva s molekulovou hmotností do 150 Da. Kyseliny nebo zásady mohou procházet pouze v nedisociované formě.

Další formou pasivního přenosu je facilitovaná či usnadněná difúze. Při facilitované difuzi je látka transportována přes membránový protein. Vznikem komplexu mezi látkou a přenašečem je látka přenesena a poté dojde k uvolnění komplexu. Takto mohou procházet například glukosa či aminokyseliny. Druhým způsobem přenosu pomocí proteinu je průchod iontovými kanály, které tvoří v membráně póry, a především vodu a ionty.

Aktivní transport se od pasivního liší tím, že neprobíhá samovolně, je třeba dodat energii. Tato energie může být získána štěpením ATP, spřažením s pasivním transportem, oxidačně-redukčními reakcemi nebo konverzí světelné energie. Tento děj probíhá například při přenosu iontů, glukosy nebo aminokyselin proti jejich koncentračnímu gradientu. [1]

2.1.3 Metabolismus a exkrece

Léčivo může být v organismu transformováno pomocí enzymů a mluvíme potom o biodegradaci (deaktivace léčiva) nebo o bioaktivaci (přeměna na aktivnější formu). Tyto biotransformace probíhají především v játrech. V opačném případě může být léčivo vyloučeno nezměněné, např. hydrofilní látky.

Vylučování látek, případně jejich metabolitů z organismu se nazývá exkrece. Tu zajišťují z největší části ledviny, játra nebo plíce. Minoritní část exkretuje slinami či kůží. [1]

2.2 Brownův pohyb a střední kvadratický posun (MSD)

2.2.1 Brownův pohyb

Brownův pohyb byl objeven skotským botanikem Robertem Brownem, který v roce 1827 pozoroval zrnka pylu na kapce vody pod mikroskopem [4]. Tato zrna se pohybovala samovolně

bez vnější síly. Nezávisle na tomto experimentu vydal v roce 1905 Albert Einstein teorii tepelného pohybu, který tento jev vysvětloval. Tato teorie byla poté potvrzena i dalšími experimenty, které provedl Jean Perrin v roce 1908. [4]

Brownův pohyb je tedy neustálý neuspořádaný pohyb mikročástic v kapalině, případně v plynu [5]. Tento pohyb je vyvolán náhodnými srážkami molekul dané tekutiny. K těmto srážkám dochází frekventovaně a jejich působení na částici z různých směrů dává za výsledek náhodný vektor rychlosti mikročástice, tedy způsobuje náhodný pohyb.

Experimentálně byl odvozen vztah, z něhož se dala určit střední kvadratická vzdálenost částice $\lambda(t)$ uražené za dobu t z počátečního bodu $\mathbf{r}=0$ s polohovým vektorem $\mathbf{r}(t)$:

$$\lambda(t) = \sqrt{\langle \mathbf{r}^2(t) \rangle}. \quad (3)$$

Závorky $\langle \rangle$ značí průměr souboru, v tomto případě průměr souboru sledovaných částic. Pokud uvažujeme izotropní prostředí, lze pozorovat pouze posun v jednom směru, např. podle osy x . Poté je získán vztah, kde $x(t)$ je posun ve směru osy x za dobu t :

$$\lambda_x(t) = \sqrt{\langle x(t)^2 \rangle} = \frac{\lambda(t)}{\sqrt{3}}. \quad (4)$$

S touto rovnicí právě pracuje Einstein ve své teorii. Pro teoretický výpočet $\lambda_x(t)$ Einstein použil rozdělovací funkci $f(x, t)$ a jejich přemísťování v prostoru popsal pomocí časové změny $f(x, t)$. Rozdělovací funkce $f(x, t)$ má význam hustoty pravděpodobnosti polohy x částice v časovém okamžiku t . Pro tuto funkci musí platit podmínka:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} f(x, t) dx = 1 \quad (5)$$

a je-li známa, umožní počítat střední hodnoty všech veličin závislých na polohách částic. Pro $\lambda_x(t)$ tedy musí být:

$$\lambda_x(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} x^2 f(x, t) dx. \quad (6)$$

Toto odpovídá okamžiku, kdy se například velký počet částic N šíří z počátku souřadnic a postupně se rozptylují Brownovým pohybem. Je-li zavedena funkce:

$$v(x, t) = N f(x, t), \quad (7)$$

získáme prostorovou hustotu částic v čase t . Aktivní příčinou pohybu jednotlivých částic, a tedy změn těchto funkcí je změna osmotického tlaku v každém místě. Nicméně vlivem okolní tekutiny se projevuje i odpor prostředí dle Stokesovy rovnice:

$$F_{odp} = -6\pi\nu a v, \quad (8)$$

kde ν je viskozita kapaliny, a je poloměr částice, v je rychlost částice. Zahrnutím této rovnice dospěl Einstein k odvození rovnice pro rozdělovací funkci $f(x, t)$:

$$\frac{\partial f}{\partial t} = D \frac{\partial^2 f}{\partial x^2}, \quad (9)$$

kde D je difuzní koeficient. Tato rovnice je rovnice difuze, a proto je Brownův pohyb difuzního charakteru. Pro koeficient difuze Einstein odvodil vztah:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta a}, \quad (10)$$

kde k_B je Boltzmannova konstanta ($k_B = 1,3804 \cdot 10^{-23} \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}$, T je absolutní teplota, η je dynamická viskozita prostředí a a je poloměr částice.

V případě, kdy všechny částice v čase $t=0$ vychází z jediného bodu a šíří se do nekonečného objemu, má funkce tvar:

$$f(x, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{\left(-\frac{x^2}{4Dt}\right)} \quad (11)$$

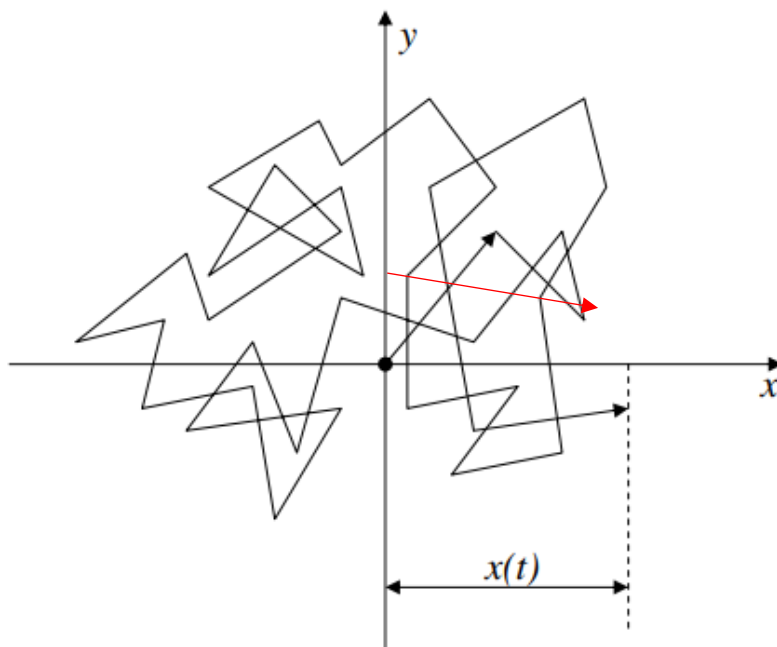
a pro střední kvadratický posun částice platí:

$$\lambda_x(t) = \sqrt{2Dt} = \sqrt{\frac{RT}{3\pi N_A \eta a} t}, \quad (12)$$

kde R je plynová konstanta ($R = 8,3144 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) a N_A je Avogadrovo číslo ($N_A = 6,0221 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$). Měření časového průběhu středního kvadratického posunu lze tedy určit difúzní koeficient nebo ostatní veličiny, tj. poloměr částice nebo dynamickou viskozitu. [5; 6]

2.2.2 Střední kvadratický posun (MSD)

Střední kvadratický posun (Mean Squared Displacement) je veličina, jež zavádíme pro podrobnější popis pohybu částic [7]. Částice pohybující se Brownovým neuspořádaným pohybem urazí za daný čas delší trasu, než do jaké vzdálenosti se dostane vzhledem k původnímu bodu.



Obrázek 1: Znárodnění Brownova pohybu částice za čas t vůči změně polohy za čas t [5]

MSD lze vypočítat vztahem:

$$\text{MSD}(\tau) = \langle \Delta r(\tau)^2 \rangle = \langle [\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t + \tau)]^2 \rangle, \quad (13)$$

kde τ je doba sledovaného posunu, t je čas a \mathbf{r} polohový vektor částice. Takto jsou spočteny všechny možné posuny za sledovanou dobu pro jednu trajektorii. Poté, co je spočten MSD pro každou částici a každou dobu, jsou hodnoty pro jednotlivé částice zprůměrovány. Pro každé τ je počet možných posunů roven:

$$N_{\Delta r}(\tau) = 1 + \frac{t_{\max} - \tau}{\tau_{\min}}, \quad (14)$$

Kde t_{\max} je konečný čas měření a τ_{\min} je nejmenší sledovaný interval změny polohy částic. Pro každý čas τ jsou jednotlivé posuny zprůměrovány a poté je proveden průměr pro všechny částice p . Výsledné MSD je poté vypočítáno jako:

$$\text{MSD}(\tau) = \frac{1}{N_{\text{částic}}} \sum_{p=1}^{N_{\text{částic}}} \frac{1}{N_{\Delta r}} \sum_i^{N_{\Delta r}} \Delta r_i. \quad (15)$$

[7]

2.3 COMSOL Multiphysics

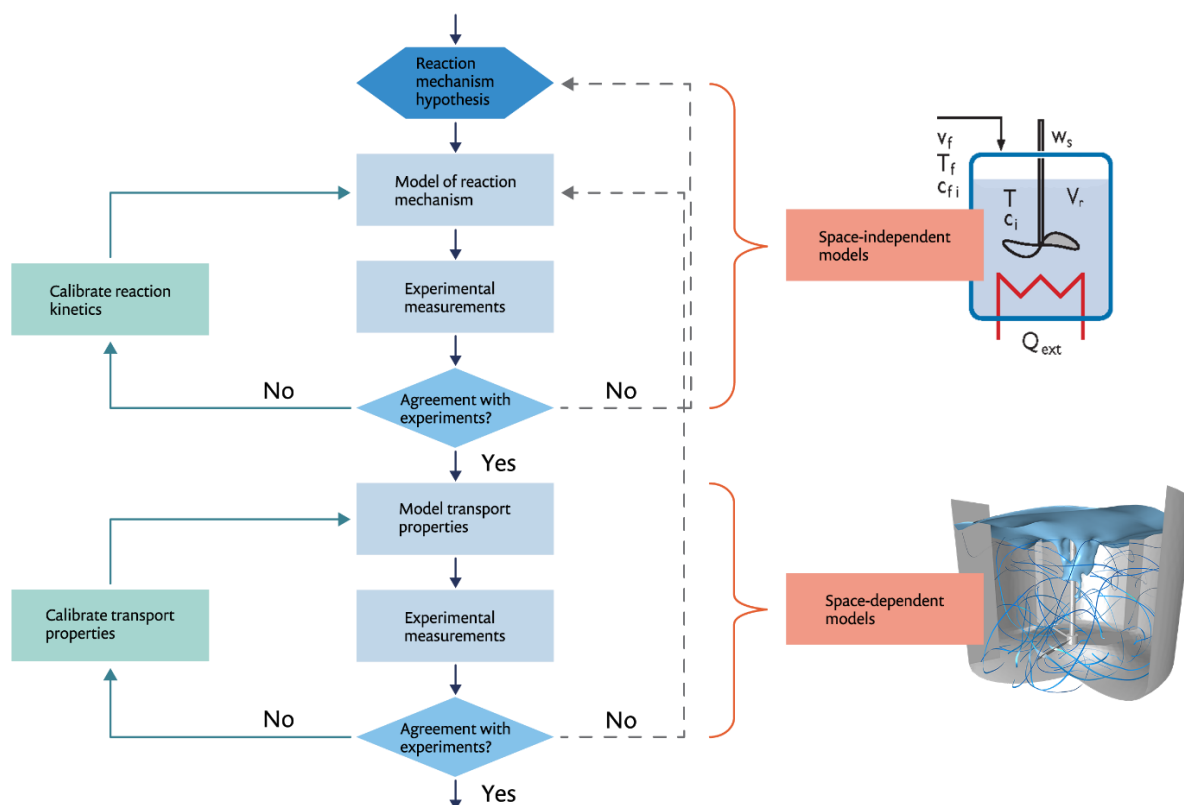
COMSOL Multiphysics je neustále se rozvíjející program pro modelování a simulaci fyzikálních jevů, které se dají popsat pomocí parciálních diferenciálních rovnic a následně je řeší metodou konečných prvků, z čehož pochází i jeho původní název FEMLAB (Finite Element Method LABORatory) [8].

COMSOL Multiphysics usnadňuje pochopení řady jevů a procesů díky názorné grafice, snadné změně vstupních parametrů a možnosti simulace úlohy. Dokáže řešit více fyzikálních jevů současně (multifyzikální úlohy) a provádět tak komplexní analýzu modelu, což umožňuje v krátké době pohlédnout na řešení z několika úhlů a najít optimální variantu řešení. Obsahuje velké množství předzpracovaných typových příkladů, které jsou hlavní předností tohoto nástroje. Uživatel ovšem není omezen režimy z knihovny parciálních diferenciálních rovnic, nýbrž může volně specifikovat své vlastní úlohy.

Nástroj COMSOL Multiphysics je určen vývojářům, technologům, výzkumným i vědeckým pracovníkům, ale také vysokým školám. Program může být využit v mnoha oblastech jako je strojírenství, elektrotechnika, chemie a chemické reakce, biologie a v několika odvětvích fyziky jako je přenos tepla, dynamika tekutin, akustika, vibrace, elektromagnetismus a šíření vln, fotonová fyzika, simulace jevů v polovodičích, strukturální mechanika, difúze, geofyzika, kvantová mechanika atd. [8]

2.3.1 Tvorba modelu

Počítačové modelování lze rozdělit do čtyř hlavních kroků: formulace problému, vytvoření modelu, řešení problému a analýza výsledků [9].



Obrázek 2: Schéma mechanismu počítačového modelování [10]

Prvním krokem je formulace problému, v níže je nutno studovaný proces popsat pojmy, které odpovídají zvolené technice počítačového modelování. Model může být formulován částicovou technikou (popis na mikroskopické úrovni), spojitým modelováním (popis na makroskopické úrovni) nebo hybridním modelováním (kombinace jak mikroskopické, tak makroskopické úrovně).

Poté následuje samotná tvorba modelu. Při jeho formulaci dochází ke zjednodušení a je třeba se vyvarovat nesprávné formulaci modelu. Výsledky modelování vypovídají pouze nepřímo o studovaném jevu.

Třetím krokem je řešení problému. Každý problém je řešen různou technikou, podle níž je volena i numerická metoda. Nejčastěji se jedná o řešení soustav obyčejných nebo parciálních diferenciálních rovnic.

Nakonec následuje analýza výsledků modelování, která zahrnuje především porovnání s výsledky přímého experimentálního měření. Experimentálně naměřená data by měla být nezávislá. V případě lišících se výsledků je třeba přeformulovat předpoklady modelu a postup opakovat. [9]

2.3.1.1 Geometrie

Prvním krokem při vytváření modelu v COMSOL Multiphysics je definování geometrie systému, který má být modelován. Software poskytuje několik nástrojů k vytvoření geometrie,

jako je import souboru CAD, vytváření 2D nebo 3D tvarů pomocí vestavěných nástrojů a použití externího softwaru CAD k vytvoření geometrie.

Jakmile je geometrie definována, uživatel na ni může použít různé geometrické prvky jako jsou křivky, body, úseky a plochy nebo operace, jako jsou Booleovské operace, zaoblení, zkosení a dělení, aby vytvořil konečný tvar systému. [8]

2.3.1.2 Fyzika

Po definování geometrie musí uživatel definovat fyziku, která má být simulována. COMSOL Multiphysics poskytuje širokou škálu fyzikálních modulů, které lze použít k simulaci různých fyzikálních jevů, jako je mimo jiné přenos tepla, dynamika tekutin a stavební mechanika.

Pro definování fyziky musí uživatel vybrat vhodný fyzikální modul a specifikovat fyzikální vlastnosti systému, jako jsou mimo jiné materiálové vlastnosti, okrajové podmínky a počáteční podmínky. [8]

2.3.1.3 Síť

Jakmile jsou definovány geometrie a fyzika, uživatel potřebuje definovat síť, což je diskretizace geometrie na malé prvky, které budou použity v numerické simulaci. Kvalita sítě má významný vliv na přesnost a rychlost simulace, proto je důležité zajistit, aby síť byla vysoce kvalitní a optimalizovaná pro simulovanou fyziku.

Velice jemná síť zvyšuje výpočetní dobu, naopak hrubá síť zvyšuje nepřesnost modelu. Proto musí být zvolena síť optimalizovaná, resp. hrubá v méně důležitých místech, a naopak co nejjemnější by měla být v oblastech, kde potřebujeme více výpočtů.

COMSOL Multiphysics poskytuje několik nástrojů pro vytváření sítí, jako je mimo jiné automatické vytváření sítí, ruční vytváření sítí a adaptivní vytváření sítí. Uživatel si musí vybrat vhodný síťovací nástroj na základě složitosti geometrie a simulované fyziky. [8]

2.3.1.4 Studie

Po definování sítě musí uživatel definovat nastavení studie, která určuje, jakým způsobem se bude model zkoumat. Závisí tedy na cílech analýzy.

COMSOL Multiphysics poskytuje několik přednastavených studií, které se liší v závislosti na zvoleném fyzikálním rozhraní. Lze ovšem použít i vlastní studie, které si uživatel sám může definovat. [8]

2.3.1.5 Analýza a interpretace výsledků

Po spuštění software vyřeší systém rovnic a vytvoří výsledky ve formě čísel, grafů a animací. Tyto výsledky je nutné analyzovat a interpretovat. COMSOL Multiphysics poskytuje několik nástrojů pro analýzu a vizualizaci výsledků, jako jsou nástroje pro následné zpracování, včetně exportu dat a generování zpráv.

Uživatel potřebuje porovnat výsledky s experimentálními daty nebo teoretickými předpověďmi, aby model validoval a zajistil, zda přesně reprezentuje simulovaný problém, případně zda je třeba jej upravit, aby zlepšil přesnost modelu následnými úpravami geometrie, fyziky, sítě či studie. [8]

2.3.2 Modul Particle Tracing

Particle Tracing je rozšiřující modul sloužící ke sledování pohybu částic v médiu [11]. Vzhledem k velmi obecnému rozhraní je možné tento modul využít pro simulaci iontů v hmotnostní spektrometrii až po simulaci cirkulace vzduchu v místnosti

Definuje pro každou částice jednotlivou pohybovou rovnici, která je řešena v čase. Částice musí být definována hmotností a silami, které na ni působí. V každém kroku je pak počítána síla, jež na ni působí v dané poloze. Je možné zahrnout i vzájemné působení částic do celkové rovnice. Síly lze vybrat z předdefinovaných možností nebo lze dokonce definovat svou vlastní sílu pomocí domény Force.

Součástí modulu jsou i další domény, které lze zvolit, jako je vypouštění částic (Release) nebo jako počítadla částic (Particle Counter) v určité oblasti, například v určité vzdálenosti či okruhu od zdroje. Tato sledované oblast lze i uzavřít stanovením okraje (Wall), od níž se částice odráží zpět.

Sledování částic může například simulovat šíření částic ze zdroje ve fyziologickém prostředí na základě čehož lze optimalizovat šíření léčiv v organismu nebo vlastnosti samotného léčiva. [11]

2.3.3 Využití pro modelování cesty léčiv

Modelování pohybu částic v organismu má v oblasti farmacie a medicíny zásadní význam, zejména při vývoji systémů cíleného podávání léčiv. Takovéto modelování transportu léčiv sestává ze čtyř částí. Nejprve je namodelován transport krevním řečištěm zahrnující proudění a adhezi ke stěnám cév, následně přechod přes tyto cévní stěny (pasivní nebo aktivní), dále difúze v cílovém místě a nakonec rozpad a uvolnění léčiva. Během těchto procesů je několikrát zahrnut i Brownův pohyb např. při pohybu v cytoplazmě nebo mezibuněčném prostoru. Schopnost přesně předvídat trajektorii nanočástic v komplexním prostředí lidského těla umožňuje optimalizaci nosičů léčiv tak, aby bylo dosaženo maximální efektivity při minimalizaci vedlejších účinků.

Simulační přístupy založené na analýze Brownova pohybu a difúzních procesů poskytují nástroje pro detailní studium transportních vlastností léčiv v různých biologických médiích. Modely založené na částicovém sledování umožňují simulaci pohybu jednotlivých částic, což je vhodné zejména v případech nízkých koncentrací nosičů. Naopak přístup využívající popis koncentrace je vhodnější pro systémy, kde lze částicový pohyb považovat za spojitý.

Numerické modelování představuje cenný doplněk experimentálních metod, umožňuje provádět prediktivní simulace, optimalizovat návrh léčivých systémů a snížit náklady i čas potřebný k jejich vývoji. Výsledky získané prostřednictvím modelování lze využít například pro návrh nosičů léčiv nebo pro simulaci distribuce léčiva v konkrétních typech tkání.

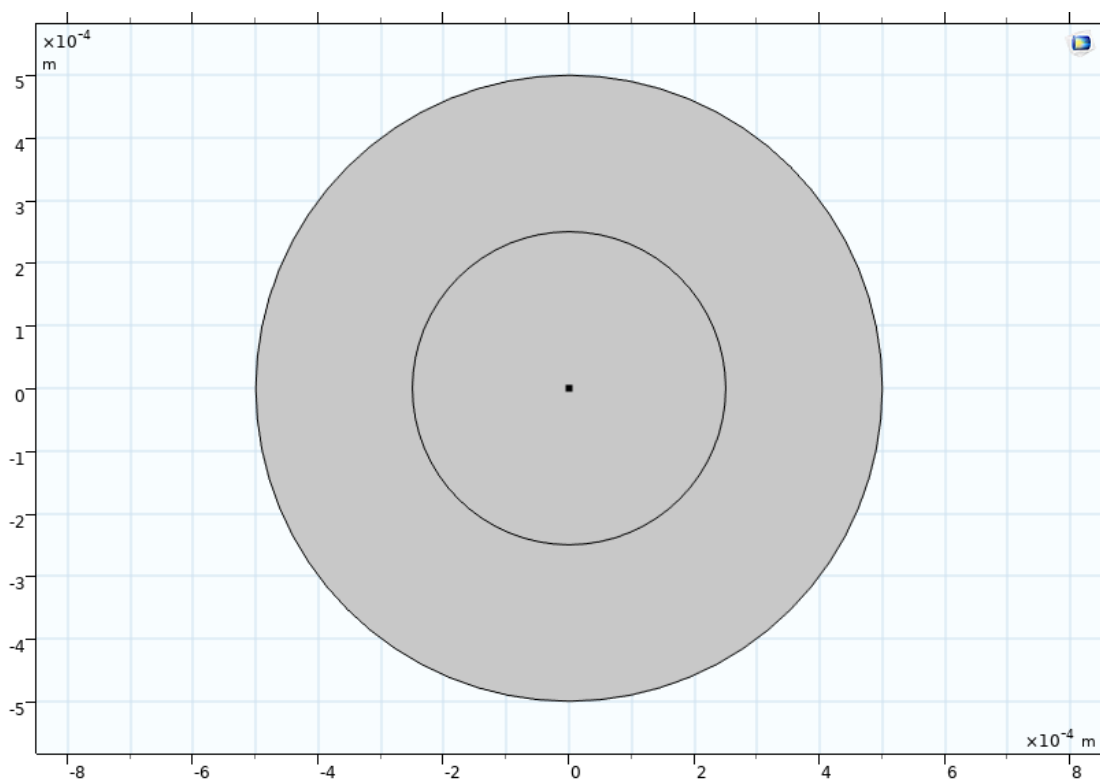
3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Experimentální část práce se věnuje vytvoření modelu Brownova pohybu dle skriptu společnosti COMSOL [12]. Následně byly provedeny úpravy, aby model odpovídal více situaci, kdy je léčivo injektováno do těla. Následně byl importován add-in modul pro výpočet MSD. Veškeré simulace byly prováděny v programu COMSOL Multiphysics verze 6.2 a později 6.3, nicméně aktualizace neměla na tuto problematiku vliv.

3.1 Tvorba výchozího modelu

Model Brownova pohybu, který byl využit jako výchozí, nabízí společnost COMSOL ve své knihovně volně ke stažení [12]. Nicméně pro účely osvojení modelování v tomto programu byl vytvořen jeho duplikát krok po kroku.

Nejprve byla vytvořena geometrie modelu, která sestává ze dvou soustředných kružnic v 2D soustavě souřadnic, z nichž větší kružnice má poloměr $5 \cdot 10^{-4}$ m a menší $2,5 \cdot 10^{-4}$ m. Uprostřed soustavy byl vytvořen bod, z něhož v počátku $t = 0$ budou vypuštěny částice následně se šířící se do okolí. Tato geometrie, kterou lze vidět na Obrázek 3, byla využita jak v spojitém, tak v diskrétním modelu.



Obrázek 3: Základní geometrie modelu

Dále byly zvoleny materiálové parametry shodné pro celý systém. Tyto parametry byly odchýleny od původního modelu, aby více odpovídaly simulaci vpichu nosiče léčiva do těla. Teplota prostředí T byla zvolena 310,15 K, tj. 37 °C, aby odpovídala teplotě v lidském těle. Částice byly charakterizovány hustotou $\rho_p = 2200 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$ a průměrem $d_p = 100 \text{ nm}$, což odpovídá částicím oxidu křemičitého SiO_2 , které se často používají pro řízené uvolňování léčiv.

Následně byly zvoleny tři hodnoty dynamické viskozity η , pro něž byl proveden celý výpočet. Tyto hodnoty byly 1 mPa·s, 10 mPa·s a 100 mPa·s, což pokrývá rozsah od vody až po viskózní extracelulární prostředí.

Další charakteristiky se lišily na základě dvou odlišných přístupů.

3.2 Koncentrační (kontinuální) model

Simulaci difuzního transportu látky jako kontinuálního pole koncentrace bylo dosaženo pomocí doplňku Transport of Diluted Species. Ten popisuje difúzi pomocí Fickových zákonů, kdy výsledné rozložení koncentrace odpovídá očekávanému chování rozpuštěných molekul. Umožňuje tedy časový a prostorový vývoj koncentrace v čase.

Jako počáteční podmínka byla zadána funkce určující počáteční koncentraci. Tato funkce je označena c_{init} a definuje rozložení látky v čase $t = 0$. Koncentrace je v počátku soustředěna do kruhové oblasti kolem středu a mimo ni je nulová. Matematický zápis počáteční koncentrace má tvar:

$$c_{init}(x, y) = 2c_0 \cdot (1 - \text{flc2hs}(xd^2 + yd^2 - \text{smooth}^2, 5 \cdot 10^{-11})) \quad (16)$$

kde c_0 je referenční koncentrace, $xd = x - x_0$ a $yd = y - y_0$ jsou souřadnice vzhledem ke středu domény, smooth určuje poloměr oblasti se zvýšenou koncentrací, $\text{flc2hs}(\text{expr}, \varepsilon)$ je tzv. hladká Heavisierova funkce, která zajišťuje plynulý přechod mezi oblastí s koncentrací a bez ní a hodnota $\varepsilon = 5 \cdot 10^{-11}$ určuje šířku přechodné části.

V praxi je ve čase $t = 0$ koncentrace ve středu blízka $2c_0$ a plynule klesá směrem ven. Takto vznikl velice realistický model počáteční distribuce látky jako například při injektování pacienta.

Následně byla řešena parciální diferenciální rovnice popisující difuzní transport látky. Tato rovnice má tvar:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \nabla^2 c \quad (17)$$

kde $c(x, y, t)$ je koncentrace látky v čase a prostoru, D je difuzní koeficient a ∇^2 je Laplaceův operátor reprezentující druhé derivace koncentrace podle prostorových souřadnic.

Řešení této rovnice bylo v programu COMSOL provedeno metodou konečných prvků. Model pracuje s časově závislým výpočtem, kde je prostor rozdělen na síť elementů a v každém časovém kroku je spočítána aktuální koncentrace pro všechny elementy.

Pro tento model byla zvolena studie časové závislosti s časovými podmínkami $\text{range}(0, 10, 6000)$ a jednotkou byly zvoleny minuty. Byla tedy spočítána koncentrace v desetiminutových intervalech až do kroku 6000 min. Tento koncový čas byl zvolen z toho důvodu, aby se nenulová koncentrace projevila i za vnitřní kružnicí při nejvyšší zvolené viskozitě.

Dále byl pro tento model vytvořen graf závislosti molární koncentrace na vzdálenosti od středu soustavy souřadnic.

3.3 Částicový (diskrétní) model

Pro popis Brownova pohybu byl v modelu využit fyzikální modul Particle Tracing for Fluid Flow, který umožňuje simulaci trajektorií jednotlivých částic v čase. Tento přístup poskytuje mikroskopický pohled na proces difuze – místo popisu koncentrace jako spojité veličiny sleduje pohyb jednotlivých částic a jejich rozptyl v prostředí.

V modelu byly počáteční podmínky nastaveny tak, že do domény bylo rozmístěno 5000 částic. Jejich počáteční pozice je ve středu soustavy, přičemž jejich počáteční rychlost je nulová. Kapalina je v klidu a na částice nepůsobí žádná vnější síla.

Samotný pohyb částic je poté řízen kombinací Newtonových rovnic pohybu a náhodných sil, které simulují nárazy molekul kapaliny na částice – tedy Brownův pohyb. V modelu je také zahrnutý odpor prostředí vůči pohybu částic. Výpočty vychází z rovnice:

$$m \frac{d\vec{v}}{dt} = \vec{F}_{Brown} - \gamma \vec{v} \quad (18)$$

kde m je hmotnost částice, v její rychlost, \vec{F}_{Brown} stochastická (náhodná) síla reprezentující nárazy okolních molekul a γ je koeficient viskózního tlumení. Tato náhodná síla má nulovou střední hodnotu, ale její rozptyl je úměrný teplotě a viskozitě prostředí, tj. je přímo spjatá s difúzním koeficientem D .

Výsledkem simulace jsou trajektorie jednotlivých částic, které je možné vizualizovat v čase. Z tohoto lze následně spočítat například MSD. Model tedy nejen simuluje samotný pohyb, ale umožňuje i vyhodnocení fyzikálních parametrů difúze.

Pro tento model byla zvolena studie časové závislosti s časovými podmínkami $\text{range}(0,60,12000)$ a jednotkou byly zvoleny sekundy. Trajektorie částic byly spočítány po šedesátisekundových intervalech až do 12000 s. Pouze pro nejvyšší viskozitu byl nastaven čas až do 96000 s, aby se nějaké částice vůbec dostaly k vnější hranici a mohla být spočítána nenulová Transmission probability.

3.4 Pravděpodobnost přenosu (Transmission probability)

Součástí modelování Brownova pohybu v COMSOL Multiphysics byla také analýza pravděpodobnosti průchodu (Transmission probability), která vyjadřuje, jaká část látky nebo počet částic opustí vymezenou oblast skrze stanovenou hranici. Touto hranicí byla stanovena vnější kružnice. Je to tedy charakteristika toho, jak daleko se jaký podíl nastříknutých (v terminologii COMSOLu vypuštěných) částic dostane za určitou hranici, tedy překoná určitou vzdálenost.

Transmission probability T je tedy bezrozměrná veličina, která byla spočtena ze vztahu:

$$T(t) = \frac{N_{vys.}(t)}{N_{celk.}} \quad (19)$$

kde $N_{vys.}(t)$ je množství látky, které v čase t prošlo skrze hranici a $N_{celk.}$ je celkové množství látky na počátku. V daném modelu byla tato veličina vypočtena jak pro koncentrační model, tak pro částicový.

V koncentračním modelu, kde je látka reprezentovaná spojitým koncentračním polem, se výstup z oblasti spočítal jako plošný integrál toku koncentrace přes okraj. Tento integrovaný tok byl kumulován v čase a výsledná hodnota byla získána vydělením počátečním množstvím látky. Výsledkem je tedy jedna koncová hodnota, která představuje konečný stav difúze.

Oproti tomu v částicovém modelu byl výpočet realizován na základě sledování pohybu jednotlivých částic. COMSOL zaznamenává, kolik částic prošlo vnější kružnicí v daném časovém kroku. Poté je hodnota vydělena původním počtem částic, a tak byla získána závislost T na čase.

3.5 Střední kvadratický posun (MSD)

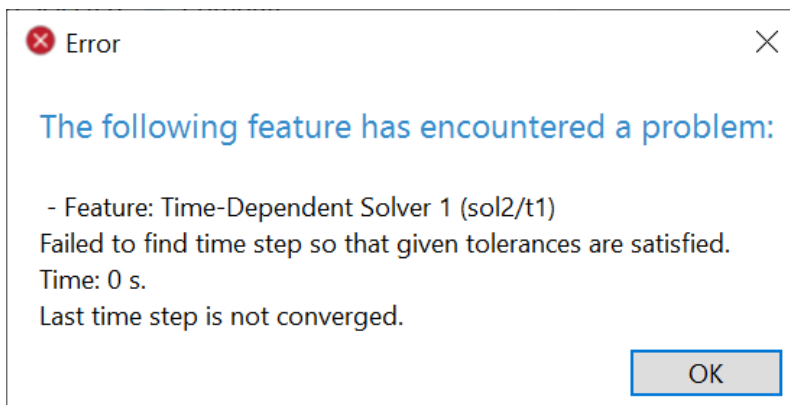
Ke zjištění středního kvadratického posunu byl program COMSOL propojen s programem Matlab. Byl využit skript, který z trajektorií částic vypočítá MSD a vynese data do grafu. Skript pro každou částici spočítá MSD a poté spočítá průměr všech částic v daném časovém intervalu.

Pro tento skript byla data přesně pojmenována a byly vytvořeny tabulky pro výpočet souřadnic částic v daných časových intervalech. Poté byl importován tento skript jako add-in, který byl poskytnut Ing. Jakubem Kolářkem, který jej vytvořil pro svoji diplomovou práci [13].

4 VÝSLEDKY A DISKUSE

4.1 Chybová hláška

Po změně výchozích parametrů, aby více odpovídaly lidskému tělu, a časových podmínek, aby byly nenulové výsledky, nebyl COMSOL schopný spustit výpočet. Byla zobrazena chybová hláška (viz Obrázek 4).



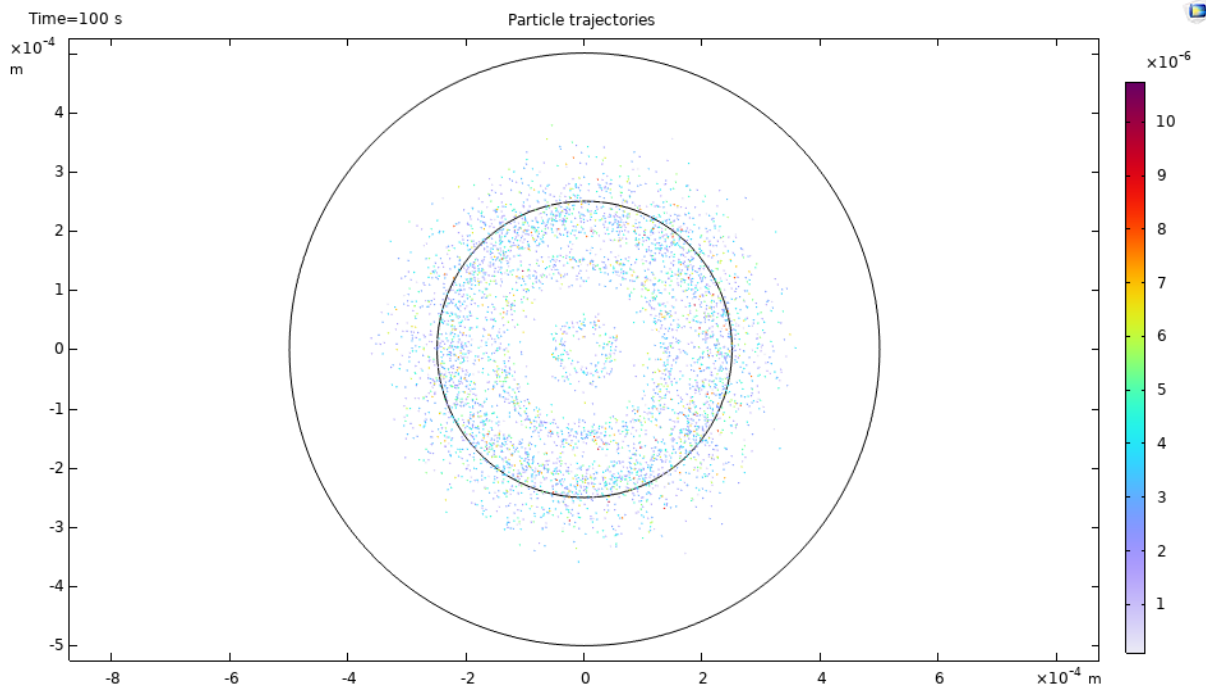
Obrázek 4: Chybová hláška

Tato chybová hláška tedy znamená, že problém začal hned v prvním okamžiku simulace. COMSOL se snažil zmenšovat první časový krok, ale ani při velmi malých hodnotách nedokázal udržet chybu pod zadanou relativní toleranci a nebyl nalezen výsledek, který by odpovídal rovnicím s požadovanou přesností. Tento error provázal celý průběh modelování.

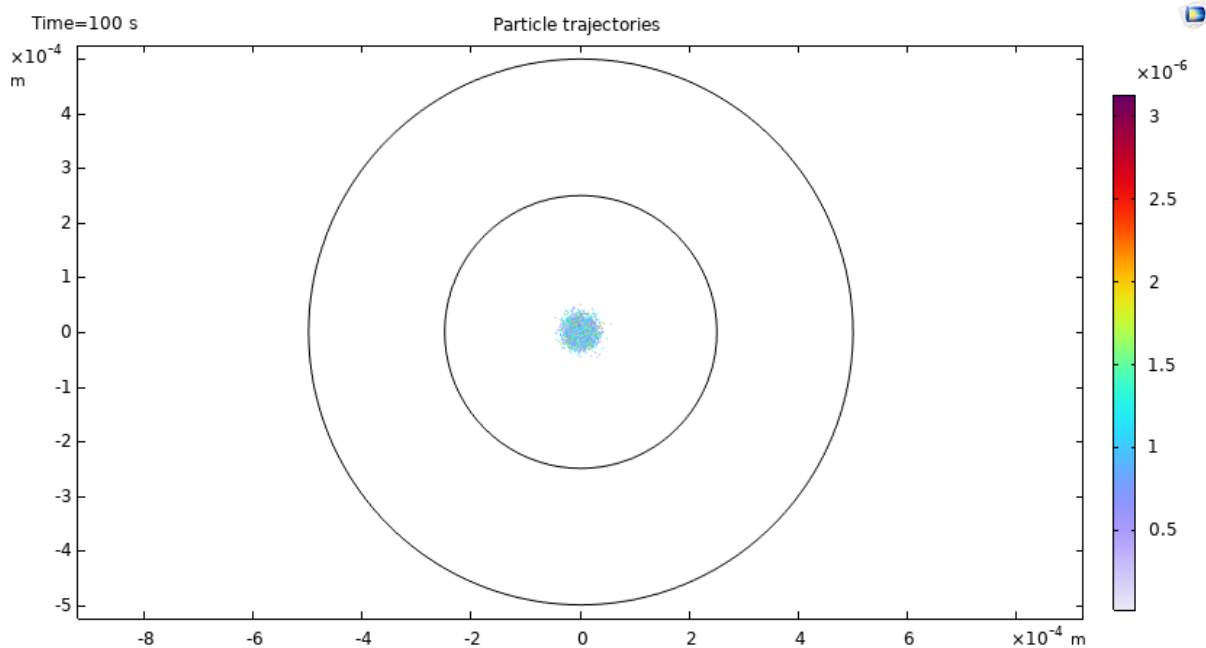
Jedním ze způsobů, jakým byl problém řešen, bylo nastavení počátečního času na velmi nízkou hodnotu blízkou nule, např. 0,001 s. Ovšem tento způsob nepomohl. Dalším způsobem, jakým by teoreticky mělo jít problém vyřešit, bylo nastavení vyšší relativní tolerance. Původní hodnota byla 0,0001 u koncentračního modelu a 0,01 u částicového modelu. Ovšem aby mohl výpočet proběhnout, vyžadoval program mnohem vyšší hodnoty relativní tolerance. Tyto hodnoty byly experimentálně zjištěny pro oba modely ve všech třech viskozitách. Hodnoty jsou uvedeny v Tabulka 1. Tyto hodnoty ovšem dovolovaly větší odchylky a model pak neodpovídal reálnému chování. Srovnání před a po odstranění tohoto problému je viditelné na Obrázek 5 a Obrázek 6.

Tabulka 1: Přehled experimentálně zjištěných minimálních hodnot relativní odchylky, při kterých proběhl výpočet

Viskozita [mPa·s]	Relativní tolerance [-]	
	Koncentrační model	Částicový model
1	0,018	0,180
10	0,018	0,561
100	0,018	1,773

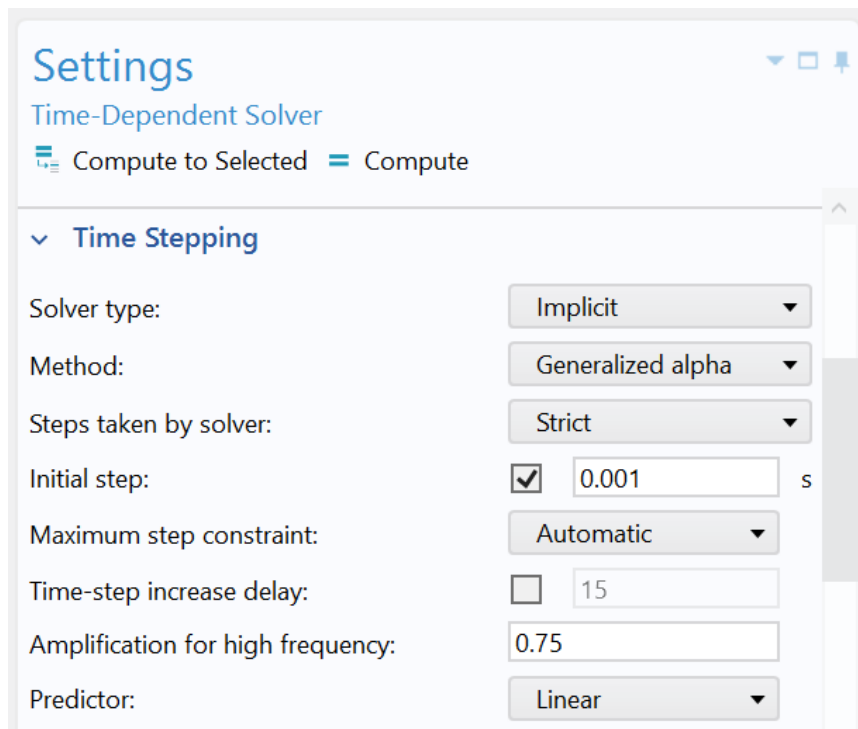


Obrázek 5: Rozptyl částic v čase $t = 100$ s při viskozitě 10 mPa.s a relativní toleranci 0,561



Obrázek 6: Rozptyl částic v čase $t = 100$ s při viskozitě 10 mPa.s a relativní toleranci 0,01

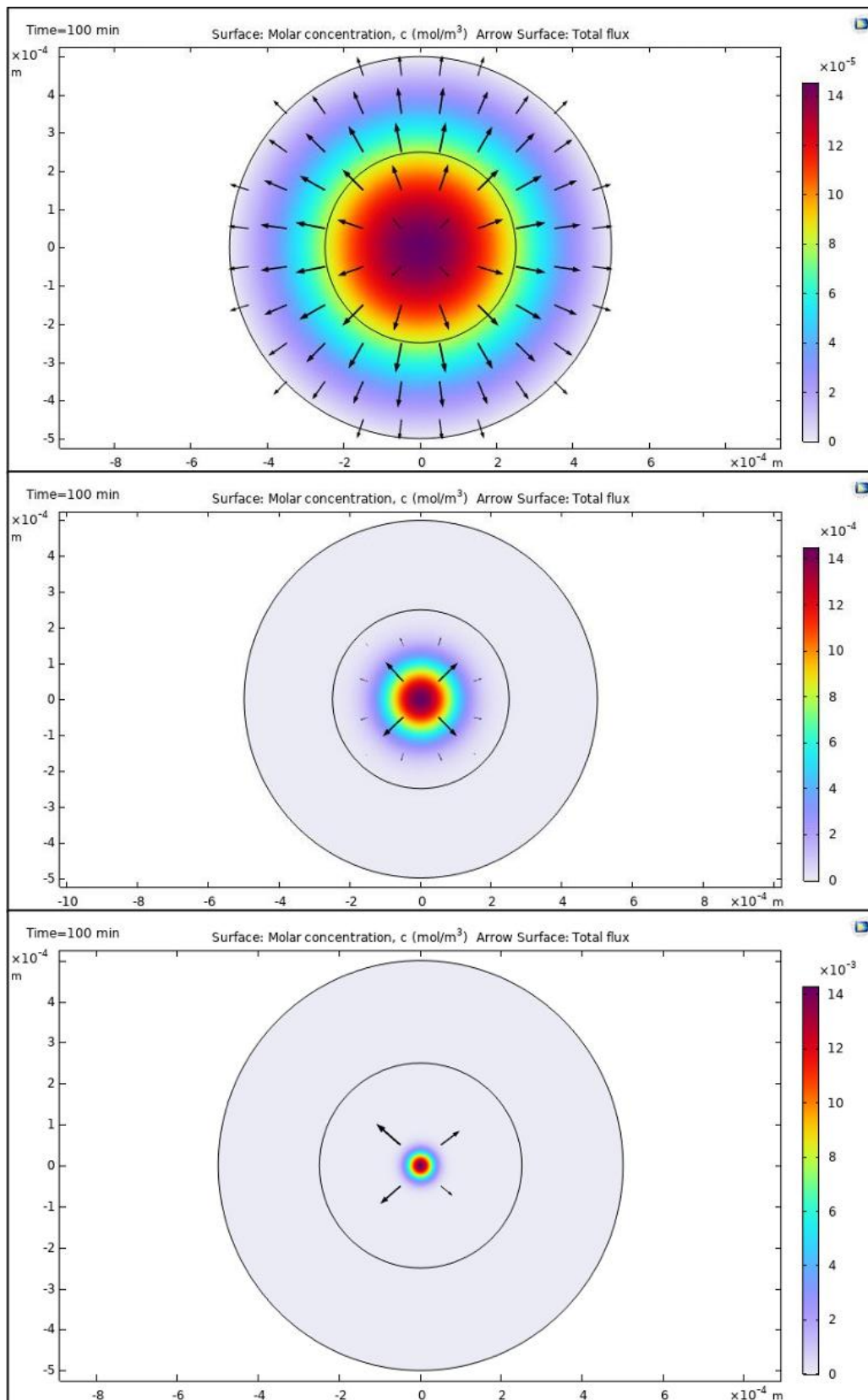
Nakonec byl problém vyřešen doplněním funkce Initial step. Tato hodnota určuje velikost prvního časového kroku, který COMSOL provede po inicializaci výpočtu. Velikost počátečního kroku vybere malý tak, aby se vyhnul numerickým potížím při nízké relativní toleranci. Po zvolení přidání Initial step byla ponechána přednastavená hodnota $t = 0,001$ s (viz Obrázek 7).



Obrázek 7: Přednastavené hodnoty studie časové závislosti polohy částic

4.2 Koncentrační model

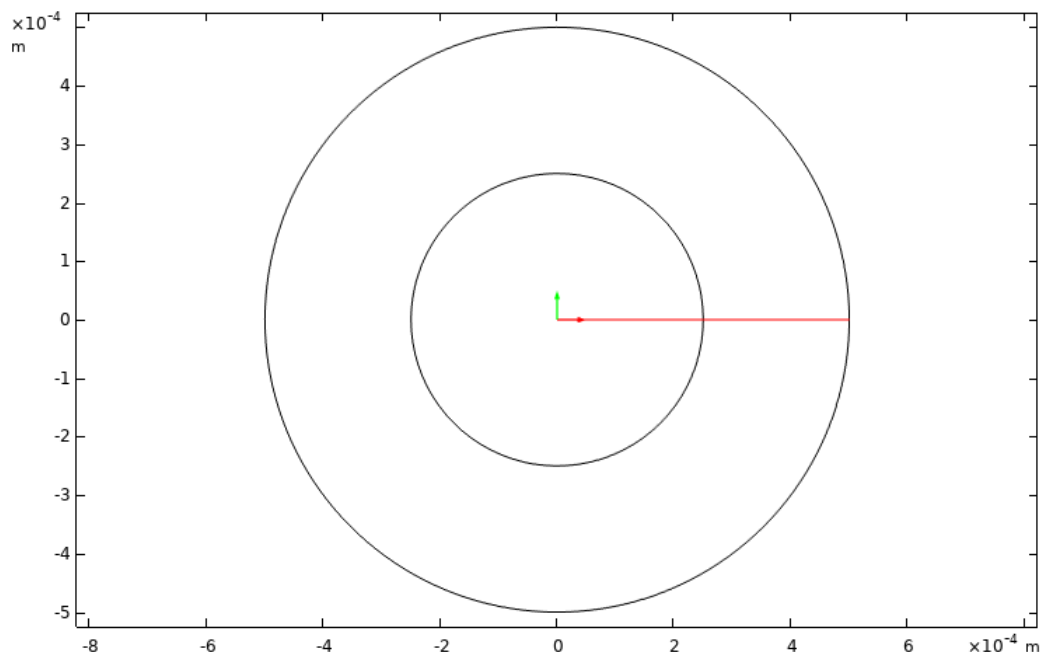
Přístup k difúzi z pohledu koncentrace poskytl jako výsledek graficky znázorněná časově závislá koncentrační pole. Tato pole zobrazují, jak se látka šíří ze středu do prostoru (viz Obrázek 8).



Obrázek 8: Porovnání koncentračních polí v čase $t = 100$ min při třech různých viskozitách – odshora 1, 10 a 100 mPa·s

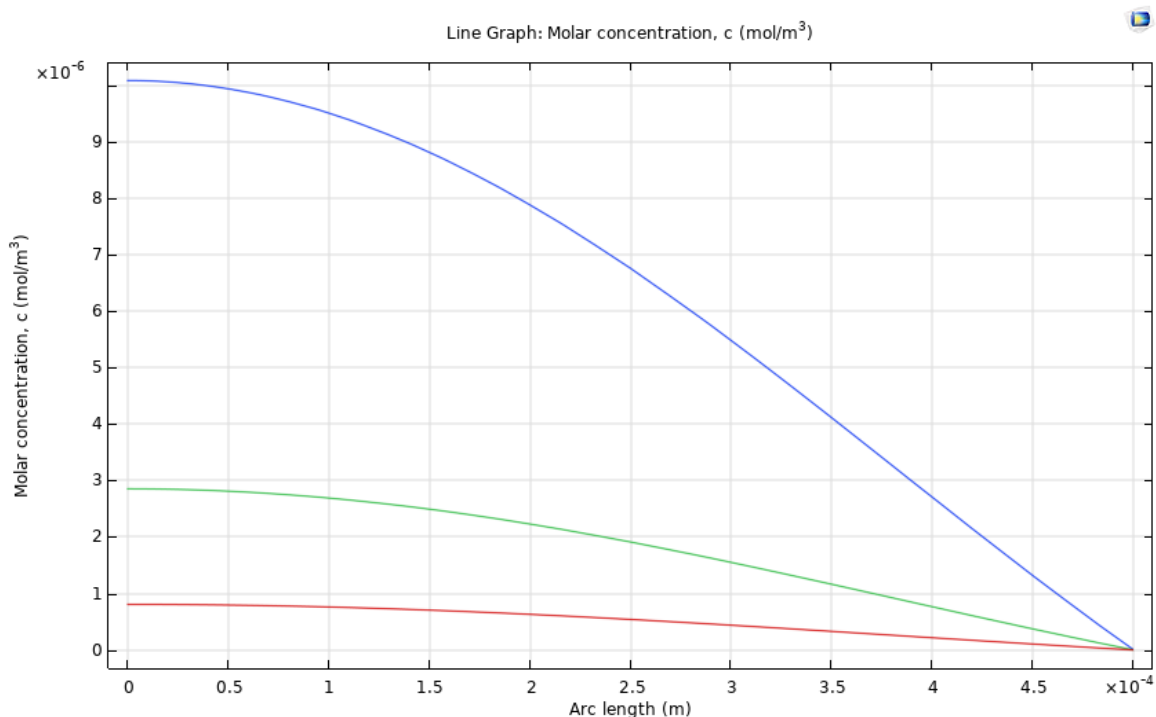
Bylo pozorováno, že při vyšší viskozitě je šíření výrazně pomalejší, což souhlasí s Einsteinovým vztahem pro difuzní koeficient.

Dále byla pro vyhodnocení modelu vytvořena úsečka na ose x , která vede ze středu k vnější kružnici. Tato úsečka byla vytvořena vložím funkce Cut-line a lze ji vidět na Obrázek 9.



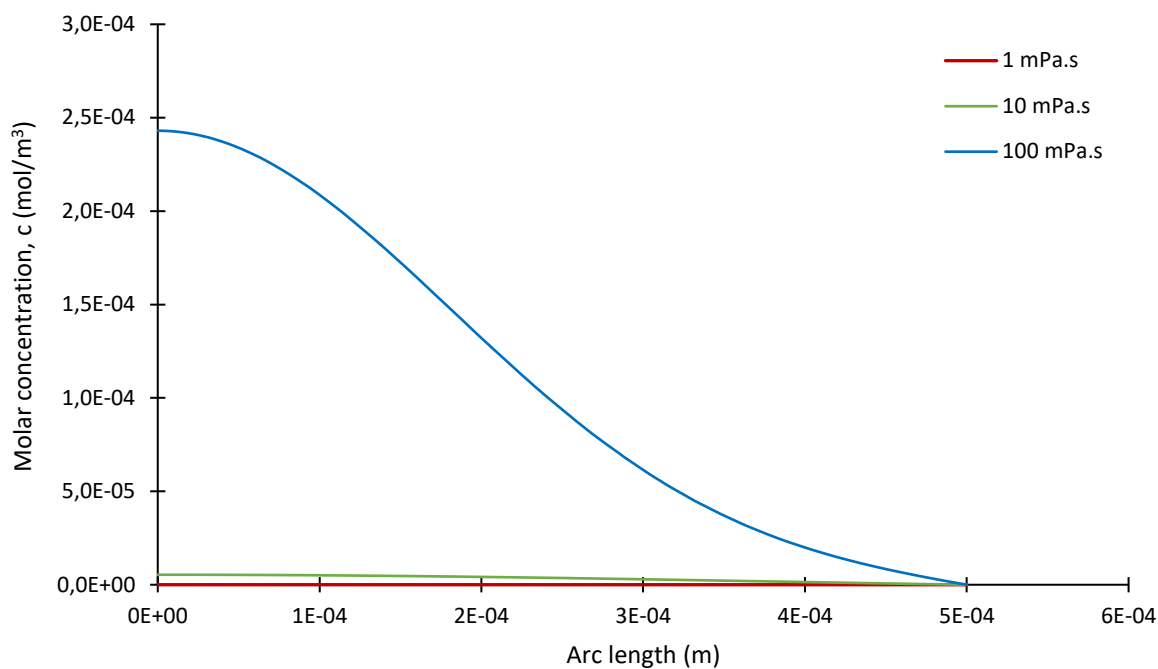
Obrázek 9: Cut-line vedoucí ze středu soustavy k vnější kružnici podél osy x

Díky tomuto byla pozorována změna molární koncentrace s rostoucí vzdáleností od středu soustavy, kterou lze vidět na Obrázek 10. Z výsledků je patrné, že v nižších časech koncentrace roste směrem ke středu soustavy. S rostoucím časem se křivka linearizuje, protože se koncentrace více vyrovnává.



Obrázek 10: Porovnání profilu koncentrace dle osy x v časech $t = 500$ min (modrá), $t = 700$ min (zelená) a $t = 900$ min (červená)

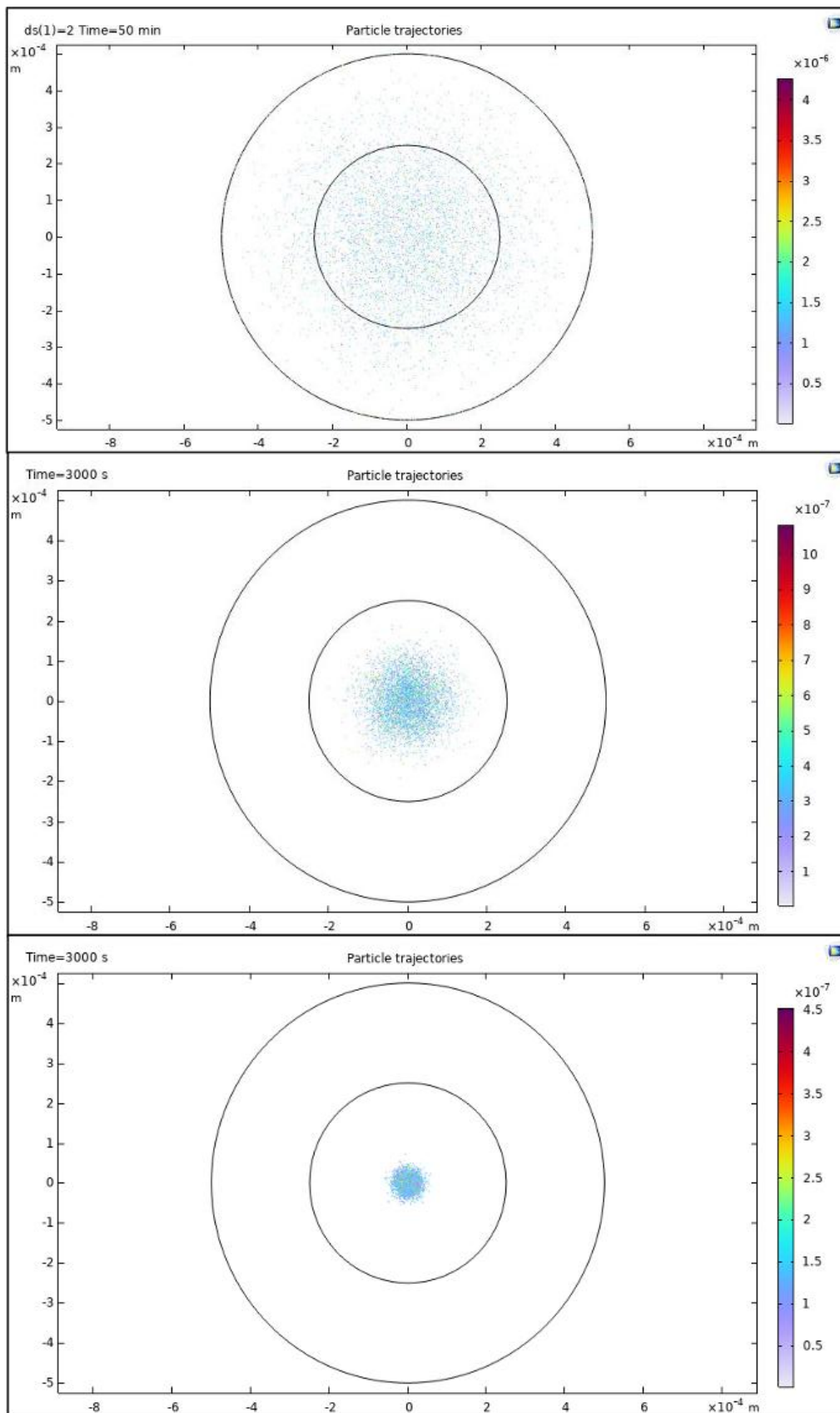
Dále byla porovnána koncentrace v posledním kroku $t = 6000$ min pro všechny tři hodnoty viskozity. Jak lze vidět na Obrázek 11, u nejvyšší viskozity 100 mPa·s je koncentrace více lokalizovaná u zdroje, nicméně u nižších pronikne dál a klesá pomaleji.



Obrázek 11: Porovnání profilu koncentrace v závislosti na ose x v čase $t = 6000$ min při různých viskozitách

4.3 Výsledky částicového modelu

Částicový model simuluje pohyb jednotlivých nanočástic a umožňuje detailně sledovat jejich trajektorie. Výsledkem je grafické rozložení částic v prostoru viditelné na Obrázek 12.

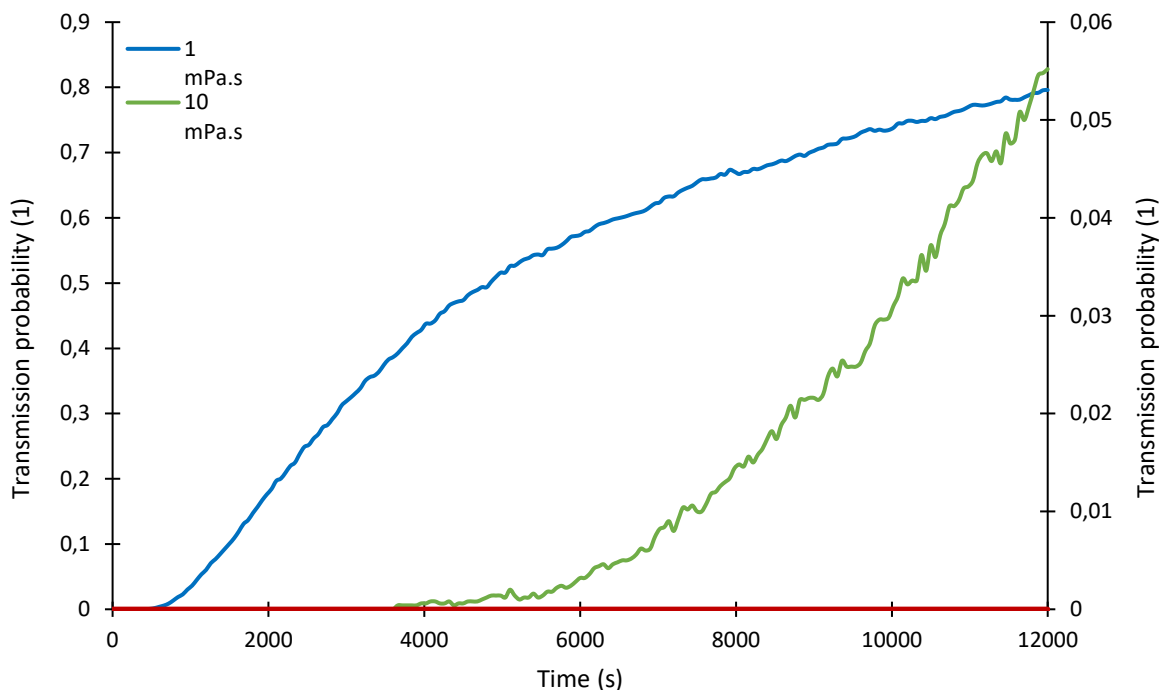


Obrázek 12: Grafické zobrazení rozložení částic v čase $t = 3000$ s pro různé viskozity odshora 1, 10 a 100 mPa·s

Při vyšší viskozitě byly trajektorie kratší a pohyb byl více omezen, zatímco při nízké viskozitě částice pronikaly mnohem dále do prostoru. Simulace tak odpovídají očekávanému chování.

4.4 Transmission probability

Výsledné hodnoty Transmission probability byly porovnány a byl udělán grafický přehled pro všechny tři viskozity v celém časovém úseku. Na Obrázek 13 lze toto porovnání vidět. Hodnoty ukazují, jaké procento částic překročí v daný čas hranici odpovídající kružnici s poloměrem 0,0005 m. Je patrné, že pravděpodobnost průchodu klesá s rostoucí viskozitou. Zatímco u nízké viskozity 1 mPa·s překročilo hranici za celkový čas 12000 s celkem 79,60 % částic, při viskozitě 10 mPa·s ji překročilo pouze 5,52 % a u viskozity 100 mPa·s ji nepřekročila žádná částice (viz Tabulka 2).

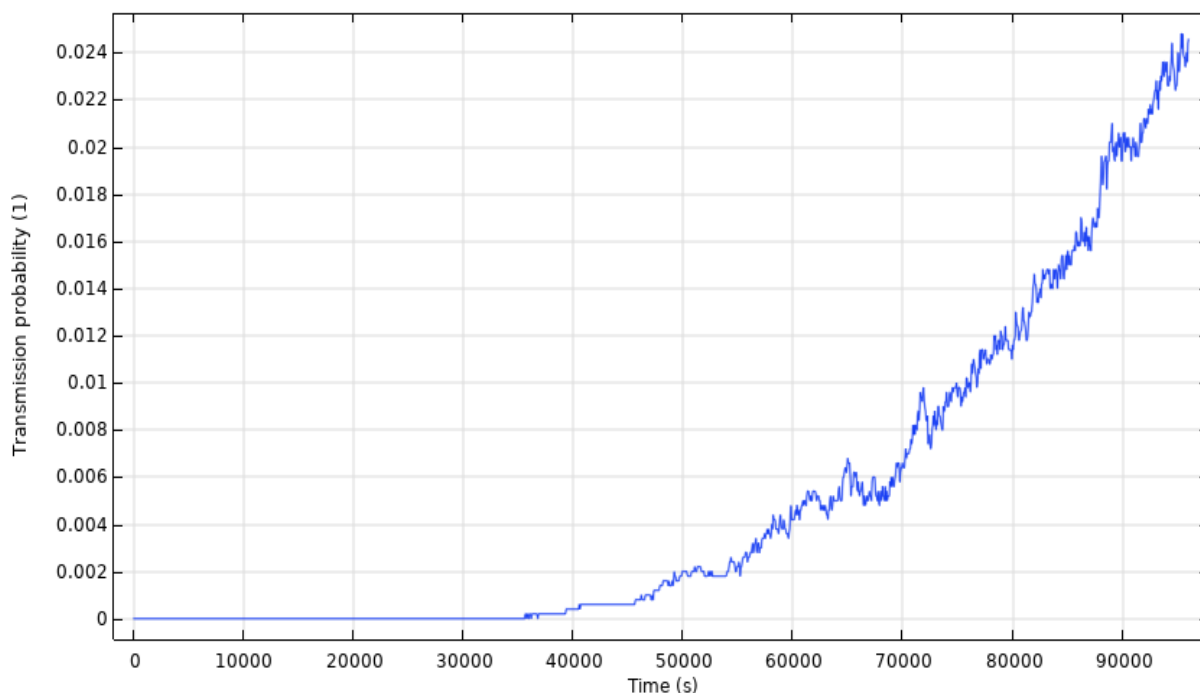


Obrázek 13: Grafické zobrazení časové závislosti Transmission probability pro viskozity 1 mPa·s (levá osa y), 10 a 100 mPa·s (pravá osa y)

Tabulka 2: Přehled hodnot Transmission probability pro různé viskozity v koncovém čase $t = 12\ 000\ s$

Viskozita [mPa·s]	Transmission probability [-]
1	0,7960
10	0,0552
100	0,0000

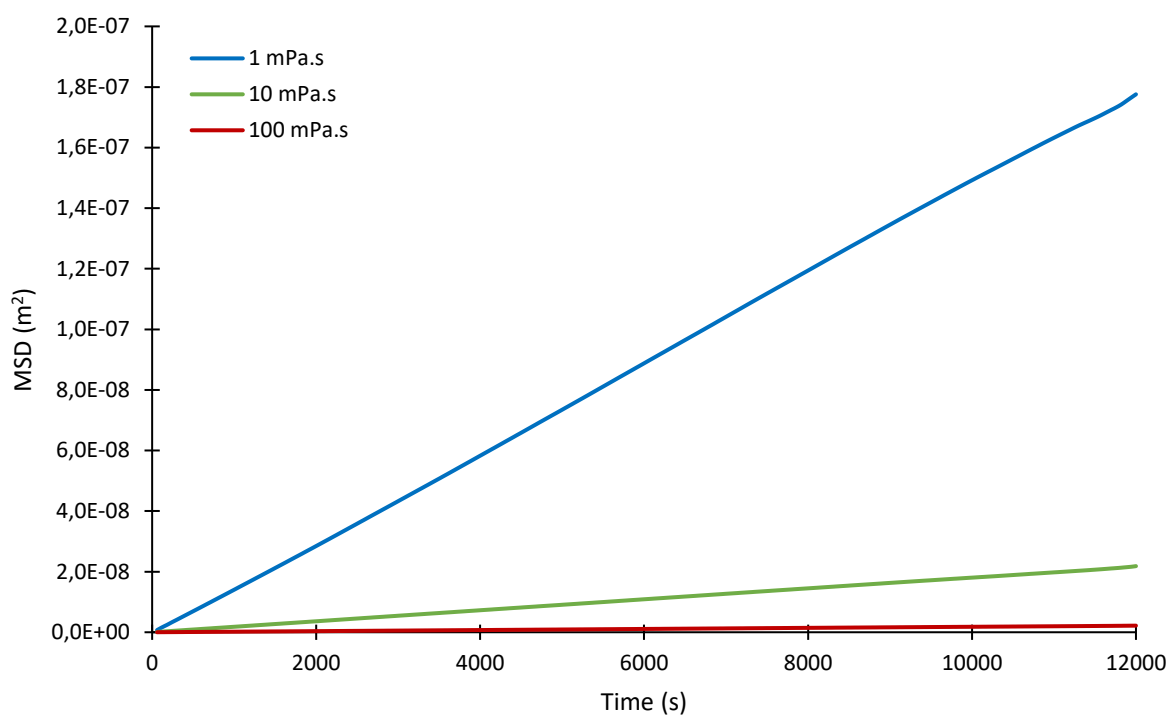
Aby bylo dosaženo nenulového čísla i pro nejvyšší viskozitu, bylo třeba čas simulace prodloužit. Ten byl prodloužen až do 96000 s, což odpovídá 30 h, nicméně první nenulová hodnota se objevila v čase 35640 s, což odpovídá času zhruba kolem 10 h. Graf závislosti Transmission probability na čase u nejvyšší viskozity v prodlouženém čase je pro příklad uveden na Obrázek 14.



Obrázek 14: Grafické zobrazení časové závislosti Transmission probability při viskozitě 100 mPa.s

4.5 Střední kvadratický posun (MSD)

Výsledky MSD numericky potvrdily, že hodnota v čase roste lineárně v závislosti na difuzním koeficientu, a tedy inverzně k viskozitě prostředí. To, že MSD roste rychleji při nižší viskozitě potvrzuje i grafické zobrazení na Obrázek 15. Sklon přímek též potvrzuje, že MSD roste zhruba lineárně s časem, což je pro Brownův pohyb typické.



Obrázek 15: Grafické zobrazení časové závislosti MSD při různých viskozitách

4.6 Diskuse výsledků

Při aplikaci léčiv, by tento model Brownova pohybu zhruba odpovídal injekčnímu podání v místě vpichu (do svalu, tkáně).

Po porovnání výsledků kontinuálního a částicového modelu byly výsledky srovnatelné a odpovídaly teoretickým předpokladům. Výsledky ukázaly, že po prvních 5 min od vpichu se ke stanovené hranici $5 \cdot 10^{-4}$ m nedostane ani jedna částice ani při nejnižší viskozitě. Po uplynutí prvních 20 min dosáhne požadované vzdálenosti jen 6,04 % částic při nejnižší hodnotě viskozity, u vyšších zůstává procento nulové. Stejně tak i po uplynutí času 1 h dojde k nenulovému výsledku pouze u nejnižší viskozity a určenou vzdálenost překročí 38,66 % částic. Tyto časy byly vybrány pro ilustraci toho, jak dlouho trvá cesta nosiče v různém bioprostředí (krev až tkáň).

Pokud se na to podíváme z jiného pohledu, mezní vzdálenost buněk v těle je 200 mikrometrů od kapilár, jsou-li buňky dále, nefunguje už výměna živin a metabolických zplodin. Dle výsledků MSD trvá tuto dráhu urazit při nejnižší viskozitě 1 mPa·s okolo 46 min. Při viskozitě 10 mPa·s se za celkový čas měření 200 min (12 000 s) dostanou částice do cca poloviční vzdálenosti, než je třeba. U nejvyšší viskozity 100 mPa·s urazí za celkový čas sotva dvacetinu této dráhy.

Po zahrnutí faktu, že tento model je jen model základní a reálné prostředí má složitou heterogenní strukturu, je předpoklad, že výsledný transport bude komplikovanější a zřejmě ještě pomalejší.

5 ZÁVĚR

Navrhovaný model vycházel ze základního modelu Brownova pohybu z knihovny COMSOLu, upraveného tak, aby odpovídal prostředí v organismu definovanému především viskozitou. I u takto jednoduchého modelu bylo nutné uživatelsky upravit výchozí nastavení programu COMSOL Multiphysics. Konkrétně byla třeba změnit nastavení počátečního časového kroku při studiu časové závislosti pohybu částic.

Přesto, že se jedná o velmi jednoduchý model, ukázal na zásadní vliv viskozity na to, kam se může nastříknutý nosič léčiva za jaký čas dostat a jaký podíl celkového množství nosiče překoná určitou vzdálenost. Například na překonání 200 mikrometrů při viskozitě 1 mPa·s potřebuje nosič okolo 46 min.

Důležité je tedy při návrhu nosičů se nejen věnovat jejich chemii (co by měly nést a na co cílit), ale i pohybu nosiče v organismu. Bylo potvrzeno, že kinetiku nosiče je taktéž třeba zahrnout a že na ni má zásadní vliv viskozita.

V návaznosti na tuto základní studii doporučuji věnovat se vztahu mezi časovou závislostí MSD a difúzního toku (popř. gradientu) vypočteného modelem spojitého prostředí.

6 ZDROJE

- [1] DOSTÁLEK, Miroslav. *Farmakokinetika*. Praha: Grada Publishing, 2006. Avicenum. ISBN 80-247-1464-7.
- [2] BÁRTA, Pavel, Veronika NOVÁKOVÁ a Monika KUCHARŮVÁ. *Praktická cvičení z biofyziky*. Karolinum, 2023. ISBN 978-80-246-5044-9. Dostupné také z: <https://www.bookport.cz/kniha/prakticka-cviceni-z-biofyziky-12130/>
- [3] NOVÁK, Josef. *Fyzikální chemie II*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická, 2001. ISBN 80-7080-436-X.
- [4] NEWBURGH, Ronald, Joseph PEIDLE a Wolfgang RUECKNER. Einstein, Perrin, and the reality of atoms: 1905 revisited. *American journal of physics* [online]. Woodbury: American Institute of Physics, 2006, **74**(6), 478-481 [cit. 2025-02-09]. ISSN 0002-9505. Dostupné z: doi:10.1119/1.2188962
- [5] BÍLEK, Oldřich. Albert Einstein a Brownův pohyb. *Pokroky matematiky, fyziky a astronomie* [online]. 2005, **50**(3), 177-181 [cit. 2025-02-09]. ISSN 0032-2423. Dostupné z: <https://dml.cz/handle/10338.dmlcz/141268>
- [6] EINSTEIN, A. Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Annalen der Physik* [online]. Leipzig: WILEY-VCH Verlag, 1905, **322**(8), 549-560 [cit. 2025-02-09]. ISSN 0003-3804. Dostupné z: doi:10.1002/andp.19053220806
- [7] FRENKEL, Daan a Berend SMIT. *Understanding molecular simulation: from algorithms to applications*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2002, 638 s. ISBN 0-12-267351-4.
- [8] HUMUSOFT|COMSOL Multiphysics. *HUMUSOFT* [online]. 2024 [cit. 2025-02-09]. Dostupné z: <https://www.humusoft.cz/comsol/details/>
- [9] HRACH, Rudolf. *Počítačová fyzika*. Ústí nad Labem: Univerzita J. E. Purkyně, 2003. Skripta. ISBN 80-7044-521-1. Dostupné také z: <http://krameriusndk.nkp.cz/search/handle/uuid:660e7920-ff4f-11e2-9923-005056827e52> - Sv. I
- [10] Chemical Engineering Software: Model Mass and Energy Balances. *COMSOL - Software for Multiphysics Simulation* [online]. 2024 [cit. 2025-02-09]. Dostupné z: <https://www.comsol.com/chemical-reaction-engineering-module>
- [11] Particle Tracing Module User's Guide. *COMSOL Documentation* [online]. 2024 [cit. 2025-02-09]. Dostupné z:

https://doc.comsol.com/6.3/docserver/#!/com.comsol.help.particle/html_ParticleTracingModuleManual.html

- [12] COMSOL. Brownian Motion. *COMSOL - Software for Multiphysics Simulation* [online]. 2025 [cit. 2025-04-30]. Dostupné z:
<https://www.comsol.com/model/brownian-motion-12333>
- [13] KOLÁČEK, Jakub. *Počítačové modelování difúzního transportu v hydrogelech*. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta chemická, 2024.