

Lubomira BRONIARZ-PRESS, Magdalena MATUSZAK, Marek OCHOWIAK

e-mail: lubomira.broniarz-press@put.poznan.pl

Instytut Technologii i Inżynierii Chemicznej, Wydział Technologii Chemicznej, Politechnika Poznańska, Poznań

Wpływ temperatury cieczy na proces rozpylania w nebulizatorze pneumatycznym

Wstęp

Dynamika rozwoju w zakresie metod diagnostyki i terapii medycznych powoduje, że dostarczanie leków metodą inhalacyjną cieszy się coraz szerszym zainteresowaniem [Newman i Clarke, 1983; Sosnowski, 2012].

Aerozole lecznicze wytwarzane są bezpośrednio przykładowo za pomocą nebulizatorów medycznych. Do głównych zalet tych urządzeń zalicza się możliwość jednoczesnego dozowania różnych substancji czynnych podczas pojedynczej inhalacji, prosta budowa, łatwość obsługi, przystępna cena [Dolovich i Dhand, 2011; Le Brun i in., 2000].

Aerozole lecznicze charakteryzują się wąskim i swoistym rozkładem wielkości cząstek. Można je podzielić na aerozole monodispersyjne (składające się z cząstek o zbliżonych rozmiarach) oraz polidispersyjne (zawierające cząstki o różnych wielkościach) [Karolewicz i in., 2009].

Skuteczność aerozoloterapii zależy od wielu czynników, w tym od konstrukcji urządzenia, właściwości oraz temperatury rozpylanej cieczy lub zawiesiny [Bąk i Sosnowski, 2010; Broniarz-Press i in., 2013; 2014; 2015; Le Brun i in., 2000].

Temperatura inhalowanego roztworu jest parametrem, który ma wyraźny wpływ na rozmiar kropeł i/lub rozkład wielkości kropeł otrzymanych w wyniku rozpylania. Temperatura aerozolu w wylotu z nebulizatora w wyniku rozpylania spada o 10÷15 °C. Obniżenie temperatury może powodować zaburzenia homeostazy błony śluzowej układu oddechowego, a u niektórych chorych spowodować skurcz oskrzeli. Znacząca część urządzeń znajdujących się na rynku wytwarza aerozol o temperaturze zbliżonej do temperatury otoczenia. Aerozol o takiej temperaturze jest niekorzystny dla niemowląt, noworodków, chorych na nadwrażliwość, alergików i innych chorych z nadreaktywnością drzewa oskrzelowego. Z tego powodu występuje konieczność wytworzenia aerozolu o temperaturze 28÷37 °C. Zaletą techniki termostatowania jest nie tylko zwiększenie temperatury, ale także korzystny wpływ na rozmiar powstających cząstek aerozolu. Mniejsze cząsteczki termoaerozolu pozwalają na dotarczenie leku do dalszych odcinków dróg oddechowych [Alkie-wicz, 2000; 2001; Karolewicz i in., 2009].

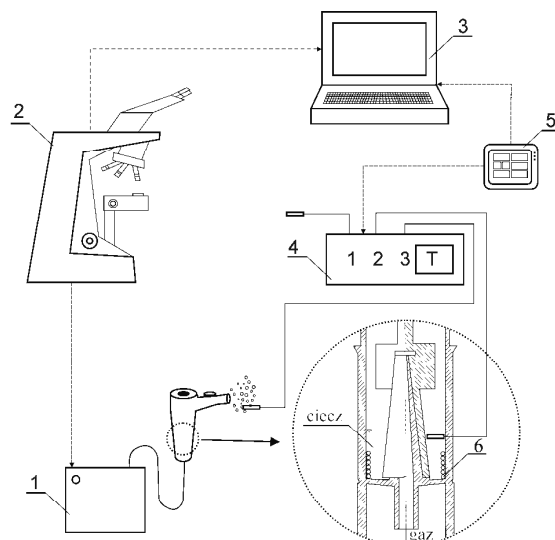
Przeprowadzone badania miały na celu określenie wpływu temperatury rozpylanej cieczy na średnicę kropeł i medianę rozkładu liczbowego oraz histogramy wielkości kropeł.

Badania doświadczalne

Zakres badań. Badania doświadczalne dotyczyły procesu rozpylania wody destylowanej w nebulizatorze pneumatycznym. Rozpylano ją w różnych temperaturach w zakresie od 20 do 70 ± 1 °C. Temperatura otoczenia wynosiła 20 ± 1 °C, a wilgotność powietrza 60 ± 1%.

Stanowisko badawcze składało się z inhalatora z naczyniem nebulizacyjnym, mikroskopu, komputera z oprogramowaniem, elementu wykonawczego z sondami pomiarowymi i platformy komputerowej *Raspberry Pi* (Rys. 1).

Badaną cieczą rozpylano w nebulizatorze pneumatycznym *Philips Respironics PRO Soft Touch* wraz z naczyniem nebulizacyjnym *Jet Pro Philips* w którym umieszczono zwój grzewczy. Naczynie nebulizacyjne zaopatrzone dodatkowo w ustnik. Głowicę nebulizacyjną wyposażono w regulator temperatury, który umożliwił sterowanie temperaturą aerozolu powstającego w wyniku procesu nebulizacji.



Rys. 1. Schemat stanowiska badawczego: 1 – inhalator z naczyniem nebulizacyjnym, 2 – mikroskop, 3 – komputer z oprogramowaniem, 4 – element wykonawczy z sondami pomiarowymi, 5 – platforma komputerowa *Raspberry Pi*; 6 – uzwojenie grzewcze

Skonstruowany system regulacji temperatury dla nebulizatorów pneumatycznych miał na celu podniesienie i ustabilizowanie temperatury wytwarzanych aerozoli oraz zwiększenie bezpieczeństwa terapii wziewnej. System miał umożliwić wytwarzanie aerozolu o temperaturze zbliżonej do temperatury ciała w procesie nebulizacji pneumatycznej.

Objektem regulacji stałowartościowej jest zmiana temperatury aerozolu na wylocie z głowicy nebulizacyjnej połączonej przewodem ciśnieniowym z kompresorem powietrza. Układ tworzył regulator dwupołożeniowy, występujący w postaci modułu elektronicznego, którego elementem wykonawczym jest przełącznik. Zbudowano aparat sterujący procesem nebulizacji, którego głównym elementem (regulatorem) była platforma komputerowa *Raspberry Pi*. Komputer wyposażony w odpowiednie oprogramowanie stanowił element nastawczy tego układu. Rolę członu pomiarowego spełniały cyfrowe sondy temperatury, a elementu wykonawczego – przełącznik z uzwojeniem grzewczym. Moc grzałki przy napięciu $U = 12\text{ V}$ wynosiła ok. 50 W. Element wykonawczy zasilany był z laboratoryjnego zasilacza stabilizowanego, co ograniczało zakłócenia wynikające z wahań napięcia zasilania.

Analiza wielkości kropeł została wykonana metodą wylapywania kropeł na ciecz immersyjną. Uzyskane za pomocą kamery *Opta-Tech* sprzężonej z mikroskopem *Nikon Eclipse 50i* obrazy mikroskopowe rozpylonej cieczy poddano analizie komputerowej z wykorzystaniem oprogramowania *Image-Pro Plus* oraz *MultiScanBase* [Broniarz-Press i in., 2013; 2014; 2015].

Wyniki i ich analiza

Ogólną charakterystykę aerozolu uzyskano na podstawie analizy wartości co najmniej 1400 średnic kropeł dla każdej serii pomiarowej. Dokładność pomiaru średnicy wyniosła około $\pm 0,3\ \mu\text{m}$. Wartości mediany rozkładu liczbowego (*CMD* (*Count Median Diameter*)) dla otrzymanych danych doświadczalnych zestawiono w tab. 1.

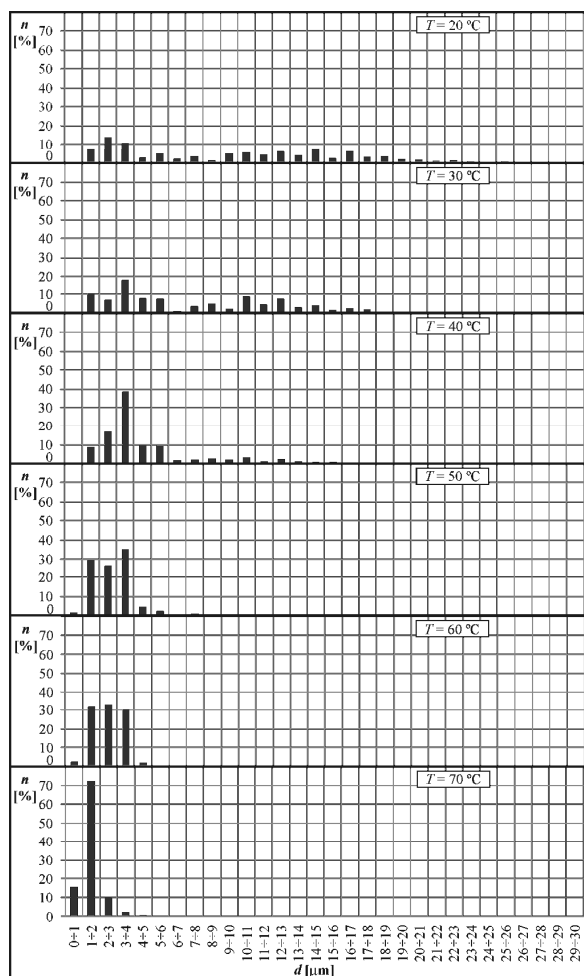
Tab. 1. Charakterystyczne parametry opisujące proces rozpylania

Temperatura cieczy t_c , [°C]	Lepkość cieczy η_c , [Pa·s]	Temperatura aerozolu t_a , [°C]	Mediana rozkładu liczbowego średnicy kropli CMD, [μm]
20	0,0010	19,7	9,65
30	0,0008	25,2	5,76
40	0,00065	32,2	3,84
50	0,00055	36,1	2,57
60	0,00047	48,0	2,57
70	0,00040	53,8	1,29

Mediana rozkładu liczbowego określa wartość średnicy kropli, dla której wartość dystrybucyjności równa się 0,5 [Sosnowski, 2012].

Zmniejszenie lepkości cieczy η_c związane ze wzrostem temperatury cieczy t_c powoduje zmniejszenie średnic kropli i co za tym idzie zmniejszenie wartości CMD.

Na rys. 2 przedstawiono liczbowe rozkłady średnic kropli uzyskane w wyniku rozpylania wody destylowanej w nebulizatorze pneumatycznym.



Rys. 2. Histogramy zliczeń średnic kropli podczas rozpylania wody destylowanej w nebulizatorze pneumatycznym

Analiza uzyskanych danych doświadczalnych wykazała, że wraz ze wzrostem temperatury rozpylanej cieczy liczba dużych kropli maleje, natomiast liczba kropli o najmniejszych średnicach znacznie wzrasta. Zaobserwowano, że widmo średnic kropli ulega zężeniu i przesuwa się w kierunku mniejszych wartości średnic kropli.

Przeanalizowano również wartości temperatury aerozolu, którą mierzono na wylocie naczynia nebulizacyjnego, a otrzymane wyniki zestawiono w tab. 1. Wykazano, że ze wzrostem temperatury cieczy wzrasta temperatura wytwarzanego aerozolu (t_a). Podwyższenie temperatury cieczy do temperatury 40÷50°C pozwala na uzyskanie zamierzonego celu, a więc na produkcję aerozolu o temperaturze zbliżonej do temperatury ciała człowieka. Przyczynia się to do znacznego zmniejszenia rozmiarów kropli aerozolu, a tym samym do bardziej efektywnego dostarczenia leku do płuc pacjenta.

Podsumowanie i wnioski

Dane uzyskane w wyniku badań wykazały, że temperatura i lepkość rozpylanej cieczy mają istotny wpływ na wielkość otrzymanych kropli rozpylonego aerozolu. Wzrost temperatury przyczynił się do zmniejszenia szerokości rozkładu wielkości kropli. Krople aerozolu otrzymane po podgrzaniu cieczy mają znacznie mniejsze rozmiary niż krople otrzymane w wyniku rozpylania cieczy o temperaturze 20 °C.

Proces atomizacji w nebulizatorach medycznych jest złożony i stosunkowo trudny do opisu, bowiem zależy od wielu czynników. Uzyskane wyniki badań pozwalają na lepsze jego zrozumienie. Kontrola wielkości kropli jest niezbędna w celu wytwarzania produktów farmaceutycznych o pożądanych właściwościach.

LITERATURA

- Alkiewicz J., (2000). Nowe spojrzenie na klasyczne metody generacji aerozoli. *Nowa Pediatria*, 5, 7-10
- Alkiewicz J., (2001). Aeroszoterapia w chorobach układu oddechowego u dzieci. *Przew. Lek.*, 4(6), 106-111
- Bąk J., Sosnowski T.R., (2010). Wpływ właściwości fizykochemicznych leków na ich atomizację w inhalatorze pneumatycznym. *Inż. Ap. Chem.*, 49, 2, 21-22
- Broniarz-Press L., Ochowiak M., Markuszewska M., Włodarczyk S., (2013). Wpływ lepkości cieczy na proces rozpylania w inhalatorach medycznych. *Inż. Ap. Chem.*, 52(4), 291-292
- Broniarz-Press L., Ochowiak M., Matuszak M., Włodarczyk S., (2014). The effect of shear and extensional viscosity on atomization in medical inhaler. *Int. J. Pharm.*, 468, 199-206. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.04.032
- Broniarz-Press L., Sosnowski T.R., Matuszak M., Ochowiak M., Jabłczyńska K., (2015). The effect of shear and extensional viscosities on atomization of Newtonian and non-Newtonian fluids in ultrasonic inhaler. *Int. J. Pharm.*, 485, 41-49. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.02.065.
- Dolovich M.B., Dhand R., (2011). Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet*, 377, 1032-1045. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60926-9
- Karolewicz B., Pluta J., Haznar D., (2009). Nebulizacja jako metoda podawania leków. *Farm. Pol.*, 65(4), 291-304
- Le Brun P.P.H., de Boer A.H., Heijerman H.G.M., Frijlink H.W., (2000). A review of the technical aspects of drug nebulization. *Pharm. World Sci.*, 22(3), 75-81. DOI: 10.1023/A:1008786600530
- Newman S.P., Clarke S.W., 1983. Therapeutic aerosols. 1. Physical and practical considerations. *Thorax*, 38, 881-886. DOI: 10.1136/thx.38.12.881
- Sosnowski T.R., (2012). *Aerozole wziewne i inhalatory*. Wyd. Pol. Warszawskiej, Warszawa

Praca została wykonana w ramach działalności statutowej Politechniki Poznańskiej 03/32/DSMK/0522 i 03/32/DSPB/0502