

Lubomira BRONIARZ-PRESS, Marek OCHOWIAK, Magdalena MARKUSZEWSKA, Sylwia WŁODARCZAK

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

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

Wpływ lepkości cieczy na proces rozpylania w inhalatorach medycznych

Wstęp

Rozpylanie jest wykorzystywane w zastosowaniach technicznych, środowiskowych, medycznych oraz biomedycznych [Lefebvre, 1989]. Podawanie leków do organizmu metodami inhalacyjnymi jest często stosowaną techniką terapii w leczeniu astmy, mukowiscydozy oraz innych chorób układu oddechowego, zarówno dzieci, jak i dorosłych [Gradoń i Podgórski, 2004]. Mechanizm działania tego typu aparatów polega na wykorzystaniu energii sprężonego powietrza do formowania kropli z roztworów leków lub zawiesin [Szkudlarek-Brown, 2002; Petersen i in., 2004; Moskal i Sosnowski, 2009].

Inhalatory cechuje prostota i łatwość użytkowania, niewielki rozmiar, a przede wszystkim niska cena i wysoka wydajność [Szkudlarek-Brown, 2002], co powoduje, że cieszą się one coraz większym zainteresowaniem. Ze względu na to, że kontrola wielkości kropli jest niezbędna w celu wytwarzania produktów farmaceutycznych o pożądanych właściwościach [Petersen i in., 2004] przez ostatnie pół wieku opracowano i wykorzystano różne modele urządzeń oraz mechanizmy rozpylania.

W literaturze zagadnienia wielkości kropli ocenia się poprzez objętościowo-powierzchniową średnicę kropli *SMD* (*Sauter Mean Diameter*) lub *MMD* [McCallion i in., 1995]. *SMD* jest zdefiniowana zależnością

$$SMD = \frac{\sum_{i=1}^m d_i^3 n_i}{\sum_{i=1}^m d_i^2 n_i} \quad (1)$$

SMD jest średnicą jednorodnego zbioru zastępczego o takiej samej sumarycznej objętości i sumarycznej powierzchni wszystkich kropli, jak w zbiorze rzeczywistym.

Średnica *MMD* wyznacza dokładnie 50% rozkładu masowego kropli [Lefebvre, 1989].

W procesie rozpylania istotną rolę odgrywa lepkość rozpylanego roztworu, która wpływa na rozmiar kropli i/lub rozkład wielkości kropli, otrzymanych w wyniku rozpylania. Dorman [1952] analizując wpływ lepkości na wielkość kropli wykazał, że $SMD = f(\eta^{0,1})$. Hasson i Mizrahi [1961] badając cieczy o lepkościach od $1 \cdot 10^{-3}$ do $21 \cdot 10^{-3}$ [Pa·s] stwierdzili, że *SMD* jest funkcją lepkości w potęgę 1/6. Hinds i in. [1983] podali, że ze wzrostem lepkości wielkość kropli zmienia się nieznacznie. McCallion i in. [1995] badając rozpylanie cieczy o lepkościach od $0,5 \cdot 10^{-3}$ do $20 \cdot 10^{-3}$ [Pa·s] w nebulizatorach strumieniowych wykazali, że wielkość kropli jest odwrotnie proporcjonalna do lepkości rozpylanej cieczy. Dla cieczy o dużej lepkości wytwarzane aerozole charakteryzują się mniejszymi wartościami *MMD*, jednak nie nadają się one do zastosowań klinicznych ze względu na dłuższe nebulizacji i niską wydajność procesu. Dane przedstawione w pracy [McCallion i Patel, 1996] sugerują ponadto, że wpływ lepkości na średnice kropli może być różny dla różnych typów nebulizatorów.

Cel badań i stanowisko badawcze

Przedmiotem niniejszej pracy była analiza wpływu lepkości cieczy na rozkład wielkości kropli w powstającym aerozolu. Ponieważ metodyka pomiaru ma istotne znaczenie na uzyskiwane wyniki [Corcoran i in., 2000] autorzy pracy zdecydowali się na wykonanie podstawowych badań procesu rozpylania modelowych płynów newtonowskich, które są niezbędne, aby w przyszłości umożliwić pełną ocenę wpływu lepkości dynamicznej i wzdłużnej [Dontula i in., 1997] na uzyskiwane średnice kropli. W pracy wykorzystano inhalator pneumatyczny *Medel Family*

wyposażony w naczynie nebulizacyjne *MedelJet Basic*, zaopatrzone w końcówkę do nosa. Analizowano proces rozpylania pod względem wielkości kropli i ich widma rozpylenia. Inhalator *Medel Family* jest inhalatorem pneumatycznym tłokowym, stosowanym do terapii aerozolowej. Cechuje go wysoka stabilność pracy. Producent podaje, że szybkość inhalacji dla tego modelu wynosi 0,28 [ml/min], a maksymalne ciśnienie 230 kPa.

Stanowisko pomiarowe składało się z mikroskopu, komputera, nebulizatora, zaworu zwrotnego oraz pompy tłokowej i zostało opisane szczegółowo w pracy [Markuszevska, 2010]. Przebadano wodę oraz wodne roztwory gliceryny o stężeniu od 25% do 70% wag. (Tab. 1).

Tab. 1. Zestawienie wartości lepkości badanych cieczy

Lp.	Badana ciecz	Lepkość η [mPa·s]
1	Woda	1,0
2	25% wodny roztwór gliceryny	2,1
3	40% wodny roztwór gliceryny	3,8
4	50% wodny roztwór gliceryny	6,1
5	55% wodny roztwór gliceryny	8,0
6	60% wodny roztwór gliceryny	11,0
7	65% wodny roztwór gliceryny	15,5
8	70% wodny roztwór gliceryny	22,9

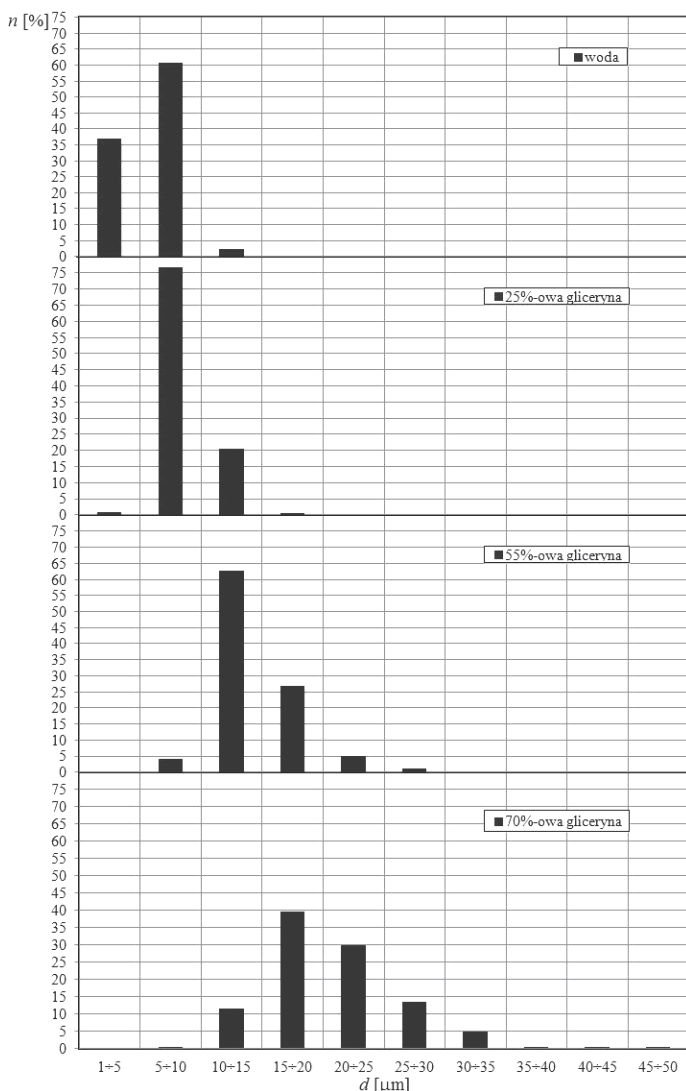
W pracy posłużono się metodą wylapywania kropli na ciecz immersyjną (olej). W metodzie tej najważniejszą rolę odgrywa odpowiedni dobór właściwości cieczy immersyjnej, która powinna cechować się przezroczystą barwą i obojętnością chemiczną, a także nie mieszać się z rozpylaną cieczą. Powstały w wyniku rozpylania aerosol wylapywano na warstwie cieczy immersyjnej równomiernie rozprowadzonej na szklanej płytce, którą następnie umieszczano pod mikroskopem. W badaniach wykorzystano mikroskop *Nikon* model *Eclipse 50i* i kamerę *Opta-Tech*. Korzystając z programu *Image-Pro Plus 6.1* firmy *Media-Cybernetics* wykonano analizę średnic kropli. Dokładność określenia wartości średniej średnicy na podstawie liczby przeanalizowanych kropli wynosiła $\pm 6\%$ [Azzopardi, 1979]. Rozpylanie poszczególnych roztworów wykonywano w tych samych warunkach pracy (temperatura $20 \pm 1^\circ\text{C}$, wilgotność powietrza około 60 %).

Wyniki badań doświadczalnych i ich analiza

W celu sprawdzenia poprawności wykonywanych badań przeprowadzono obliczenia mające na celu ustalenie wartości średniej średnicy kropli *MMD*. Według producenta wartość średnicy *MMD* dla 0,9% wodnego roztworu NaCl wynosi 4,99 μm (*Insitac Malvern*). Przeprowadzone badania wykazały, że wartość *MMD* wynosi dla wody 5,47 μm . Rozbieżność uzyskanych wyników z danymi producenta wynosi około 10%.

W wyniku przeprowadzonych badań doświadczalnych wykazano, że zmiany lepkości rozpylanej cieczy prowadzą do znacznych zmian w rozkładzie wielkości kropli. Rozkłady wielkości kropli uzyskane w oparciu o liczbę kropli dowodzą, że zwiększenie lepkości cieczy powoduje przesunięcie na histogramach wartości średnic kropli ku większym wartościom (zwiększenie liczby dużych kropli i zanik kropli o małych średnicach). Z porównania histogramów uzyskanych dla wody i wodnych roztworów gliceryny wynika, że liczba małych kropli jest znacznie większa w przypadku rozpylania wody. Większe krople pojawiają się podczas rozpylania 25% roztworu gliceryny.

Na rys. 1 przedstawiono widmo rozpylenia wody oraz wodnych roztworów gliceryny o stężeniu 25, 55 i 70% wag. Wzrost stężenia gliceryny przyczynił się do rozszerzenia rozkładu ilościowego kropeł. Zarówno zaobserwowane zjawisko powstawania coraz większych kropeł oraz zanik kropeł o najmniejszych średnicach, jak również zmiany w histogramach są skutkiem wzrostu wartości lepkości roztworu. Dla roztworów gliceryny o stężeniu wyższym niż 70% wag. niemożliwe było rozpylenie cieczy. Obserwowano jedynie powstawanie cienkich strug cieczy (*ligaments*).



Rys. 1. Widma rozpylenia dla badanych roztworów

Na podstawie uzyskanych danych doświadczalnych wyznaczono rozkłady wielkości kropeł oraz obliczono zastępczą objętościowo-powierzchniową średnicę kroplei [Lefebvre, 1989].

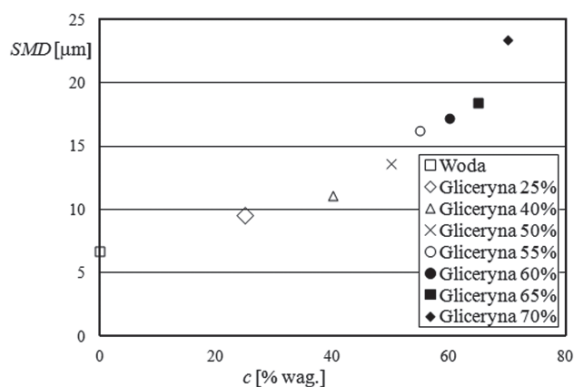
Zależność SMD od stężenia cieczy przedstawiono na rys. 2. Analiza uzyskanych danych wykazała, że wartość SMD zależy od stężenia cieczy, a tym samym od lepkości roztworu. W literaturze zagadnienia znaleziono kilka zależności SMD od lepkości cieczy. Przykładowo w monografii [Lefebvre, 1989] podano korelację o postaci:

$$SMD \propto \eta^b \quad (2)$$

dla której wykładnik b przyjmuje wartości $0,06 \div 0,215$. Dotyczą one jednak rozpylaczy typu wirowego i nie można ich bezpośrednio porównać z wynikami otrzymanymi w niniejszej pracy.

Dane otrzymane dla przedmiotowego inhalatora pozwoliły na opracowanie równania korelacyjnego o postaci:

$$SMD = 1,05 \cdot \eta^b \quad (3)$$



Rys. 2. Zależność średniej objętościowo-powierzchniowej średnicy kroplei od stężenia roztworu

w którym SMD wyrażono w milimetrach, a lepkość podano w [Pa·s]. Współczynnik determinacji dla zależności (3) wynosi $R^2 = 0,999$.

Podsumowanie

W pracy wykazano, że ze wzrostem stężenia gliceryny wzrasta udział liczbowy kropeł o większych średnicach, a widmo rozpylenia ulega rozszerzeniu.

Lepkość cieczy wywiera wyraźny wpływ na wartość zastępczej średnicy kroplei.

Przy wykorzystaniu ogólnie dostępnych inhalatorów nie jest możliwe rozpylenie cieczy o bardzo dużych lepkościach.

LITERATURA

- Azzopardi B.J., 1979. Measurement of drop sizes. *Int. J. Heat Mass Transfer* 22, 1245-1279. DOI: 10.1016/0017-9310(79)90215-1
- Corcoran T. E., Hitron R., Humphrey W., Chigier N., 2000. Optical measurement of nebulizer sprays: a quantitative comparison of diffraction, phase Doppler interferometry, and time of flight techniques. *J. Aerosol Sci.* 31, 1, 35-50. DOI: 10.1016/S0021-8502(99)00030-0
- Dontula P., Pasquali M., Scriven L.E., Macosko C.W., 1997. Can extensional viscosity be measured with opposed-nozzle devices?. *Rheol. Acta* 36, 429-448. DOI: 10.1007/BF00396329
- Dorman R.G., 1952. The atomization of liquids in a flat spray. *Bras. J. Appl. Physiol.* 3, 189-192. DOI: 10.1088/0508-3443/3/6/305
- Gradoń L., Podgórski A., 2004. Otrzymywanie nanostrukturalnych cząstek do zastosowań medycznych, *Inż. Chem. Proc.* 25, 1915-1923
- Hasson D., Mizrahi J., 1961. The drop size of fan spray nozzles. *Trans. Inst. Chem. Eng.* 39, 415-422
- Hinds W.C., Macher J.M., First M.W., 1983. Size distribution of aerosols produced by the Laskin aerosol generator using substitute materials for DOP. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.* 44, 495-500. DOI: 10.1080/15298668391405201
- Lefebvre A.H., 1989. *Atomization and Sprays*. Hemisphere Publishing Corporation, New York
- Markuszevska M., 2010. *Projekt dyszy pęcherzykowej*. Praca inżynierska, Politechnika Poznańska, Poznań
- McCallion O.N.M., Taylor K.M.G., Thomas M., Taylor A.J., 1995. Nebulization of fluids of different physicochemical properties with air-jet and ultrasonic nebulizers. *Pharm. Res.* 12, 11, 1682-1688. DOI: 10.1023/A:1016205520044
- McCallion O.N.M., Patel M.J., 1996. Viscosity effects on nebulisation of aqueous solutions. *Int. J. Pharm.* 130, 245-249. DOI: 10.1016/0378-5173(95)04291-1
- Moskal A., Sosnowski T.R., 2009. Dynamics of aerosol pulse in a simplified mouth-throat geometry and its significance for inhalation drug delivery. *Chem. Proc. Eng.* 30, 545-558
- Petersen F.J., Worts O., Schaefer T., Sojka P.E., 2004. Design and atomization properties for an inside-out type effervescent atomizer. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 30, 3, 319-326. DOI: 10.1081/DDC-120030427
- Szkudlarek-Brown B.A., 2002. 5 myths about MDIs. *Drug Delivery Technology*, 2, nr 7. (04.2013): <http://www.drugdeliverytech.com/Main/Back-Issues/5-Myths-About-MDIs-58.aspx>
- Praca została wykonana w ramach działalności statutowej Politechniki Poznańskiej 32/368/13 DS-PB.**