

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 dodatku politlenku etylenu na rozkład wielkości kropeł dla inhalatora medycznego *Medel Family*

Wstęp

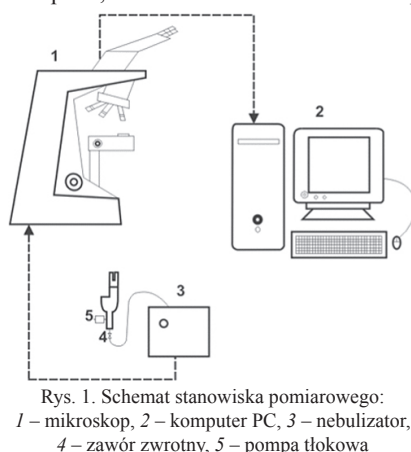
Rozpylanie cieczy występuje między innymi w suszeniu rozpryskowym, granulowaniu pyłów, destylacji, absorpcji i desorpcji, krystalizacji wtryskowej, wymywaniu gazu itd. Niejednokrotnie zdarza się, że rozpylanie odgrywa kluczową rolę w złożonych układach przepływu, przykładowo w silnikach lotniczych i spalinowych oraz w procesach lakierowania samochodów, jak również w przemyśle farmaceutycznym [Lefebvre, 1989; Williams i in., 1999; Orzechowski, Prywer, 1991; Liu, 2000; Crowe, 2006].

Podawanie leków do organizmu metodami inhalacyjnymi staje się coraz powszechniejszą metodą terapii, wykazującą istotną przewagę nad metodami iniekcyjnymi i doustnymi [Gradoń i Podgórski, 2004]. Inhalatory należą do jednych z najstarszych urządzeń wykorzystywanych do rozpylania środków leczniczych i okazały się skuteczne w leczeniu takich chorób, jak: astma, mukowiscydoza oraz inne choroby układu oddechowego. Inhalatory ze względu na swoją prostotę, niewielki rozmiar, przystępną cenę są najczęściej stosowanymi urządzeniami w medycynie. Mechanizm ich działania opiera się na wykorzystaniu energii sprężonego powietrza w celu wytworzenia kropeł z roztworów leków oraz zawiesin [Szkudlarek-Brown, 2002; Nagel i in., 2002; Petersen i in. 2004; Devadason, 2006; Moskal i Sosnowski, 2009]. W procesie rozpylania istotną rolę odgrywa także dodatek polimeru, który powoduje zmianę właściwości reologicznych roztworu, a tym samym lepkości, co wpływa na rozmiar rozpylanych kropeł i/lub rozkład wielkości kropeł. Należy zauważyć, że podczas rozpylania istotna jest nie tylko lepkość dynamiczna przy ścinaniu, lecz również lepkość wzdłużna mierzona przy odkształceniu rozciągającym [Różańska i in., 2012].

Celem badań była analiza wpływu lepkości wzdłużnej wodnego roztworu gliceryny oraz wodnych roztworów gliceryny z dodatkiem politlenku etylenu na wielkości kropeł i ich funkcje rozkładów ilościowych oraz średnią średnicę kropli podczas rozpylania cieczy w inhalatorze pneumatycznym.

Stanowisko badawcze

W pracy wykonano badania doświadczalne procesu rozpylania w inhalatorze *MedelJet*. W skład układu badawczego wchodziły: mikroskop, komputer, inhalator z nebulizatorem oraz pompa tłokowa (Rys. 1).



W pracy przebadano wodny roztwór gliceryny o stężeniu 59 %wag. oraz wodne roztwory gliceryny z dodatkiem politlenku etylenu (PEO) o stężeniu od 0,001 do 0,008 %wag. W celu wyznaczenia średnic kropeł badany roztwór rozpylano, a jego krople wylapywano na cieczy immersyjnej. Badaną próbkę umieszczano pod mikroskopem *Nikon Eclipse 50i*. Obrazy mikroskopowe rozpylonej cieczy fotografowano za pomocą kamery *Opta-Tech*. Następnie ana-

lizowano wielkości kropeł z wykorzystaniem oprogramowania *Image Pro-Plus* firmy *Media Cybernetics Inc.* oraz *MultiScanBase* firmy *Computer Scanning Systems II*.

W celu wyznaczenia lepkości η podczas ścinania wykonano badania reologiczne przy użyciu reometru rotacyjnego płytka-stożek *Physica MCR-501* firmy *Anton Parr* (Niemcy). Wszystkie pomiary przeprowadzono w temperaturze $t = 20^\circ\text{C}$. Pomiary lepkości wzdłużnej η_e wykonano za pomocą urządzenia z przeciwstawną dyszą o konstrukcji przedstawionej szczegółowo w pracy [Różańska i in., 2012]. Pomiar lepkości wzdłużnej polegał na jednoczesnym zasysaniu płynu przez dwie dysze w układzie dwóch połączonych strzykawek sterowanych przez komputer. Jedna z dysz została zamontowana na ruchomym ramieniu podłączonym do urządzenia mierzącego moment obrotowy. Do badań reologicznych zastosowano dyszę o średnicy $d_w = 1$ mm. Szybkości odkształcenia oscylowały w zakresie od 51 do 968 $[\text{s}^{-1}]$.

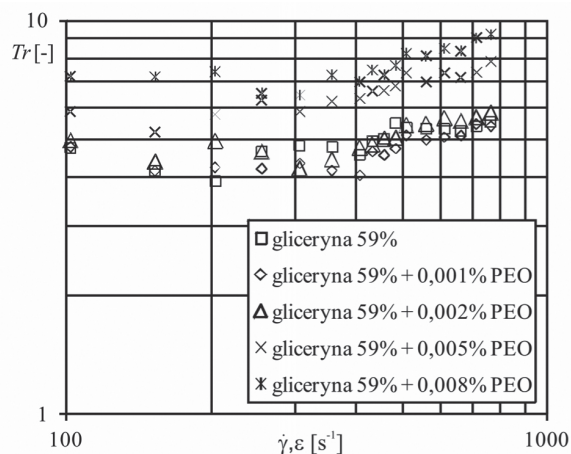
Na podstawie uzyskanych wartości lepkości przy ścinaniu i rozciąganiu obliczono wartości stosunku *Troutona* opisanego zależnością [Różańska i in., 2012]:

$$Tr = \frac{\eta_e}{\eta} \quad (1)$$

Wyniki i analiza badań doświadczalnych

Na podstawie uzyskanych wyników badań reologicznych opracowano wykresy obrazujące zależności lepkości przy ścinaniu i lepkości przy rozciąganiu od szybkości odkształcenia dla wszystkich przebadanych roztworów. Wyniki badań wykazały, że wszystkie badane roztwory mają zbliżoną wartość lepkości przy ścinaniu i wynosi ona $0,0100 \pm 0,0003$ $[\text{Pa}\cdot\text{s}]$. Należy zaznaczyć, że gliceryna pełni rolę stabilizatora lepkości dynamicznej. Analiza uzyskanych zależności lepkości wzdłużnej od szybkości rozciągania wykazała, że lepkości wzdłużne roztworów dla stężenia PEO powyżej wartości 0,005 %wag. znacząco przewyższają lepkość wzdłużną wodnego roztworu gliceryny i wodnych roztworów gliceryny zawierających do 0,002 %wag. PEO.

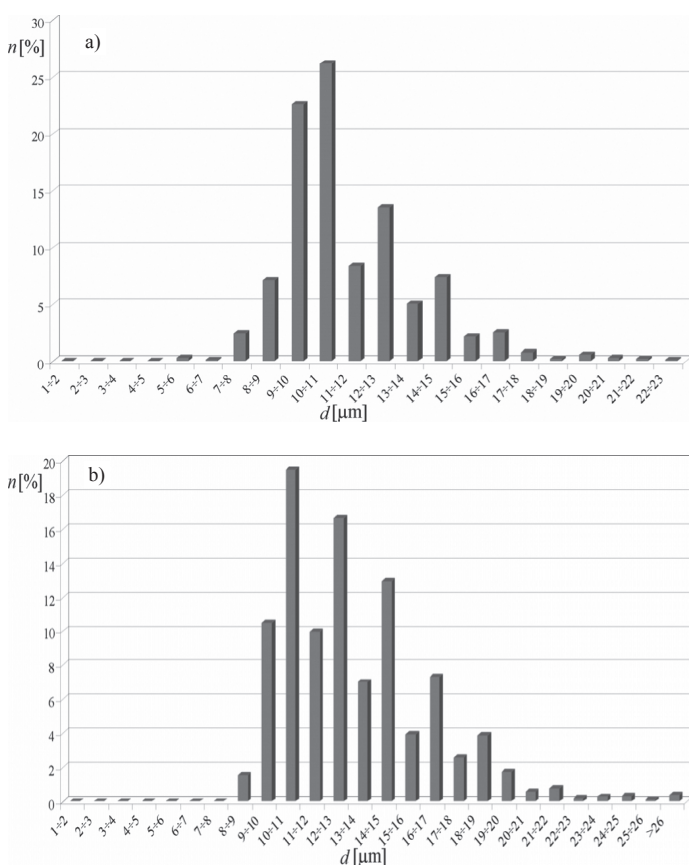
Na rys. 2 przedstawiono zależność stosunku *Troutona* od szybkości odkształcenia. Badania wykazały, że roztwory o identycznej lepkości dynamicznej mogą mieć różne wartości lepkości wzdłużnej. Wyniki te mają jedynie znaczenie porównawcze, próbowano bowiem ustalić, czy istnieje różnica w lepkości wzdłużnej dla roztworów czystej gliceryny i z PEO. Ze względu na takie same wartości lepkości przy ścinaniu i takie same wartości szybkości odkształcenia dla badanych cieczy możliwe było porównanie wartości pozornej lepkości wzdłużnej badanych cieczy i przeanalizowanie jej wpływu na proces rozpylania badanych



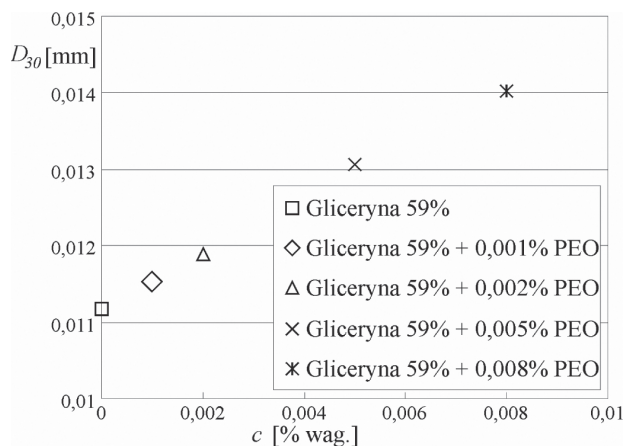
Rys. 2. Krzywa zależności stosunku *Troutona* od szybkości odkształcenia

roztworów. Zaobserwowany dla badanych roztworów pozorny wzrost lepkości wzdłużnej ze wzrostem szybkości odkształcenia świadczy o tym, że na pomiar momentu skręcającego wpływały silnie inne efekty występujące podczas przepływu płynu między dyszami, przede wszystkim siły bezwładności [Dontula i in., 1997]. Do wartości odkształcenia $400 \text{ [s}^{-1}\text{]}$ wartość stosunku *Troutona* dla gliceryny wynosi około 4.

Na rys. 3 przedstawiono histogram wielkości kropli podczas rozpylenia wodnych roztworów: 59% gliceryny oraz 59% gliceryny zawierającej 0,008% wag. PEO. Zestawienie rozmiarów średnic poszczególnych kropli wykazało, że wprowadzenie do roztworu bazowego PEO przyczyniło się do rozszerzenia rozkładu ilościowego średnic kropli. Wraz ze wzrostem stężenia PEO obserwuje się powstawanie coraz większych kropli oraz zanik kropli o najmniejszych średnicach. Zmiany w uzyskanych histogramach wynikają ze wzrostu wartości lepkości wzdłużnej roztworu, które są wynikiem zwiększania stężenia PEO w roztworze.



Rys. 3. Histogram wielkości kropli podczas rozpylenia wodnych roztworów: a) 59% gliceryny; b) 59% gliceryny zawierającego 0,008% wag. PEO



Rys. 4. Zależność średniej objętościowej średnicy kropli od stężenia PEO

Dla wszystkich przebadanych roztworów wyznaczono zastępcze wartości średnic średnic kropli. Posłużono się średnią średnicą objętościową kropli:

$$D_{30} = \sqrt[3]{\frac{\sum_{i=1}^m d_i^3 n_i}{\sum_{i=1}^m n_i}} \quad (2)$$

Wykres zależności D_{30} od stężenia PEO przedstawiono na rys. 4. Analiza uzyskanych danych wykazała, że wartość D_{30} zależy od stężenia PEO, a tym samym od lepkości wzdłużnej roztworu.

Podsumowanie i wnioski

W pracy przedstawiono rozkłady średnic kropli rozpylonych roztworów oraz wartości średnic zastępczych. Ponadto przeprowadzono analizę własności reologicznych i ich wpływu na proces rozpylania.

- Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że:
- zastosowanie roztworów o coraz większym stężeniu polimeru powoduje zmniejszenie liczby kropli o stosunkowo małych średnicach oraz wytworzenie kropli o większych średnicach,
 - dla badanych układów, przy zachowaniu stałej lepkości przy ścinaniu, pozorna lepkość wzdłużna badanych roztworów rośnie ze wzrostem stężenia PEO,
 - pozorna lepkość wzdłużna w istotny sposób wpływa na proces rozpylania,
 - rozpylanie dwóch roztworów o takiej samej lepkości przy ścinaniu i różnych pozornych lepkościach wzdłużnych może prowadzić do uzyskania różnych histogramów i różnych wartości średnicy zastępczej kropli.

Uzyskane wyniki mogą być wykorzystane zwłaszcza w medycynie i farmacji, a także w przemyśle.

LITERATURA

- Szkudlarek-Brown B.A., 2002. 5 myths about MDIs. *Drug Delivery Technology*, 2, nr 7. <http://www.drugdeliverytech.com>
- Crowe C.T., 2006. *Multiphase Flow Handbook*. Taylor and Francis Group, Boca Raton.
- Devadason S.G., 2006. Recent advances in aerosol therapy for children with asthma. *J. Aerosol Med.* 19, 61-66. DOI: 10.1089/jam.2006.19.61
- 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/s003970050058
- Gradoń L., Podgórski A., 2004. Otrzymywanie nanostrukturalnych cząstek do zastosowań medycznych, *Inż. Chem. Proc.* 25, 1915-1923
- Lefebvre A.H., 1989. *Atomization and Sprays*. Hemisphere Publishing Corporation, New York
- Liu H., 2000. *Science and Engineering of Droplets – Fundamentals and Applications*. William Andrew Publishing/Notes, New York
- 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
- Nagel M.W., Wiersema K.J., Bates L.S., Mitchell J.P., 2002. Performance of large- and small-volume valved holding chambers with a new combination long-term bronchodilator/anti-inflammatory formulation delivered by pressurized metered dose inhaler, *J. Aerosol Med.* 15, 427-433. DOI: 10.1089/08942680260473506
- Orzechowski Z., Prywer J., 1991. *Rozpylanie cieczy*. WNT, Warszawa.
- 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, nr 3, 319-326. DOI: 10.1081/DDC-120030427
- Różańska S., Broniarz-Press L., Różański J., Mitkowski P.T., Ochowiak M., Woźniowicz S., 2012. Extensional viscosity and stability of oil-in-water emulsions with addition poly(ethylene oxide), *Procedia Eng.* 42, 733-741. DOI: 10.1016/j.proeng.2012.07.466
- Williams C.C., Goode M.G., Ramamurthy A.V., 1999. *Control of solution catalyzed droplet size with an effervescent spray nozzle*. US Patent, 5,962,606.

Praca wykonana w ramach działalności statutowej Politechniki Poznańskiej 32/368/13 DS-PB.