

Lubomira BRONIARZ-PRESS, Magdalena MATUSZAK, Marek OCHOWIAK, Sylwia WŁODARCZAK, Angelika ZAJCHER

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

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

Wpływ właściwości cieczy na rozpylanie w inhalatorach medycznych

Wstęp

Inhalacja jest techniką podawania leków w przypadku szeregu różnych chorób płuc i układu oddechowego [Newman i Clarke, 1983]. Rozpylacze są powszechnie stosowane do inhalacji roztworów leków [Dolovich i Dhand, 2011; Le Brun i in., 2000]. Do najczęściej stosowanych inhalatorów należą inhalatory pneumatyczne, ultradźwiękowe oraz inhalatory siateczkowe (*vibrating mesh*) [Sosnowski i Żołądki, 2011]. Mechanizm działania inhalatorów pneumatycznych opiera się na wykorzystaniu energii sprężonego powietrza w celu wytworzenia kropli z roztworów leków oraz zawiesin [McCallion i in., 1996; Skudlarek-Brown, 2002; Petersen i in., 2004; Moskal i Sosnowski, 2009]. Inhalatory ultradźwiękowe wykorzystują drgania akustyczne o dużej częstotliwości celem wytworzenia fali na powierzchni cieczy, w wyniku czego następuje odrywanie się pojedynczych kropli [Taylor i McCallion, 1997].

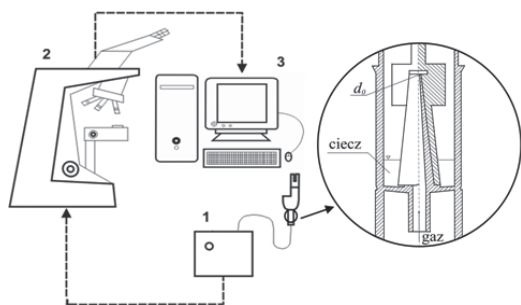
Skuteczność aeroterapii zależy od dużej liczby czynników, w tym konstrukcji urządzenia i właściwości rozpylanej cieczy lub zawiesiny [Le Brun i in., 2000]. Opisujący proces atomizacji posiada kilka istotnych cech, które sprawiają, że staje się on przedmiotem licznych prac badawczych.

Przedmiotem niniejszej pracy jest analiza wpływu właściwości cieczy, takich jak lepkość i napięcie powierzchniowe, na wielkości kropli, ich funkcje rozkładów liczbowych oraz średnią średnicę kropli podczas rozpylania cieczy. Dodatkowo, dla celów porównawczych, atomizację badanych roztworów wykonywano za pomocą dwóch typów inhalatorów medycznych: pneumatycznego i ultradźwiękowego.

Badania doświadczalne

Stanowisko i metodyka

W pracy przedstawiono wyniki badań doświadczalnych procesu rozpylania cieczy o różnych właściwościach w inhalatorze pneumatycznym *MedelJet Family* oraz ultradźwiękowym firmy *Medisana*. W skład stanowiska pomiarowego wchodziły: mikroskop, komputer oraz inhalator (Rys. 1).



Rys. 1. Schemat stanowiska badawczego:

1 – inhalator, 2 – mikroskop, 3 – komputer PC, d_0 – otwór wylotowy dyszy

Analiza wielkości kropli była oparta na metodzie wylapywania kropli na ciecz immersyjną. Obrazy mikroskopowe rozpylonej cieczy uzyskano za pomocą kamery *Opta-Tech* sprzężonej z mikroskopem *Nikon Eclipse 50i*. Wielkości kropli analizowano wykorzystując oprogramowanie *Image-Pro Plus* firmy *Media Cybernetics* oraz *MultiScanBase* firmy *Computer Scanning Systems II*.

Badania reologiczne, mające na celu wyznaczenie lepkości η przy ścinaniu, wykonano przy użyciu reometru rotacyjnego płytka-stożek *Physica MCR-501* produkcji *Anton Parr* (Niemcy). Wszystkie pomiary wykonano w temperaturze 20°C [Różańska i in., 2012]. Napięcie

powierzchniowe rozpylanych cieczy mierzono stosując *tensjometr K9 ET-S* firmy *Krüss* (Niemcy).

Materiały i zakres badań

W pracy przeprowadzono badania doświadczalne procesu rozpylania wodnych roztworów gliceryny o stężeniu wagowym 25÷70% oraz alkoholu etylowego o stężeniu objętościowym od 5 do 60% w tych samych warunkach pracy (temperatura: $T = 20 \pm 1^\circ\text{C}$, wilgotność powietrza: $f = 60 \pm 1\%$).

Aerozole scharakteryzowano przez przeanalizowanie wartości minimum 5000 kropli dla każdej badanej cieczy. Dokładność pomiarów średnicy kropli wynosiła $\pm 0,003 \mu\text{m}$. Dokładność określenia wartości średniej średnicy na podstawie liczby przeanalizowanych kropli wynosiła $\pm 6\%$ [Azzopardi, 1979].

Wyniki i ich analiza

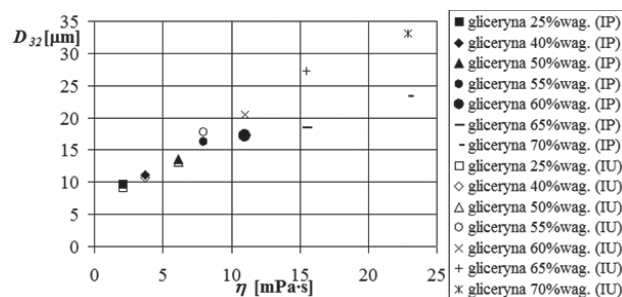
Dla przebadanych roztworów wyznaczano zastępcze wartości średnich objętościowo-powierzchniowych średnic kropli D_{32} , wykorzystując definicyjną zależność [Lefebvre, 1989]:

$$D_{32} = \frac{\sum_{i=1}^m d_i^3 n_i}{\sum_{i=1}^m d_i^2 n_i} \quad (1)$$

gdzie:

- n – liczba kropli,
- d – średnia średnica kropli,
- i – zakres wielkości.

Na podstawie uzyskanych wyników badań opracowano wykres opisujący zależność średniej objętościowo-powierzchniowej średnicy kropli D_{32} od lepkości przy ścinaniu dla przebadanych roztworów gliceryny (Rys. 2).

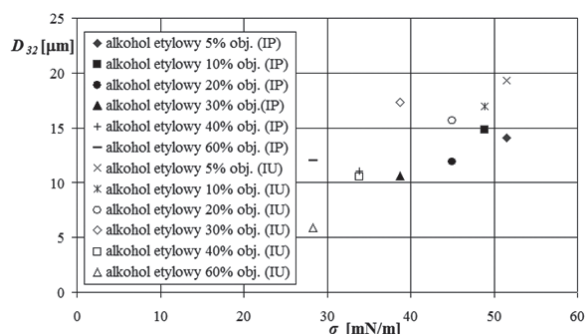


Rys. 2. Zależność średniej objętościowo-powierzchniowej średnicy kropli od lepkości gliceryny: IP – inhalator pneumatyczny, IU – inhalator ultradźwiękowy

Uzyskane dane wskazują na istotny wpływ lepkości przy ścinaniu rozpylanych roztworów newtonowskich na wielkość otrzymywanych kropli rozpylonego aerozolu. Wartości lepkości dla gliceryny o stężeniu 25÷70% wag. oscylowały w zakresie od 1,0 do 22,9 [mPa·s] [Broniarz-Press i in., 2013]. Ponadto wykazano, że napięcie powierzchniowe rozpylanych cieczy, którego wartość zmieniała się w zakresie od 51,5 [mN/m] dla 5% etanolu do 28,3 [mN/m] dla 60% etanolu, odgrywa ważną rolę w procesie atomizacji.

Zaobserwowano wyraźny wzrost lepkości przy ścinaniu wraz ze wzrostem stężenia gliceryny oraz spadek wartości napięcia powierzchniowego wraz ze wzrostem stężenia alkoholu. Rys. 3 opisuje zależność średniej objętościowo-powierzchniowej średnicy kropli od napięcia powierzchniowego roztworów etanolu.

Ponadto zaobserwowano, że wielkość kropli otrzymanego aerozolu zależy także od rodzaju zastosowanego inhalatora. Podczas



Rys. 3. Zależność średniej objętościowo-powierzchniowej średnicy kropli od napięcia powierzchniowego etanolu (IP i IU – oznaczenia jak na rys. 2)

rozpylania wodnych roztworów gliceryny o stężeniu większym od 50% wag. oraz alkoholu etylowego o stężeniu 5÷30% obj. w inhalatorze ultradźwiękowym średnie średnice kropli były zdecydowanie większe niż w przypadku inhalatora pneumatycznego, co jest zgodne z wynikami podanymi w pracy [McCallion *in. in.*, 1995].

Na rys. 4 przedstawiono widmo rozpylenia alkoholu etylowego. Ze-stawienie otrzymanych wyników wykazało, że wzrost stężenia alkoholu przyczynił się do zawężenia rozkładu liczbowego średnic kropli. Wraz ze wzrostem stężenia etanolu obserwuje się tworzenie coraz mniejszych kropli, a także zanik kropli o średnicach największych. Zauważalne zmiany w uzyskanych histogramach wynikają ze spadku wartości napięcia powierzchniowego cieczy wskutek zwiększania stężenia alkoholu [McCallion *in. in.*, 1996; Bąk i Sosnowski, 2010].

Odwrotną zależność zaobserwowano w przypadku rozpylania wodnych roztworów gliceryny, gdzie wraz ze wzrostem stężenia następo-

wało rozszerzenie rozkładu liczbowego średnic kropli, a tym samym wzrost kropli o większych średnicach i zanik kropli o najmniejszych rozmiarach, co jest zgodne z wynikami innych autorów [McCallion *in. in.*, 1995; Bąk i Sosnowski, 2010; Broniarz-Press *in. in.*, 2013].

Widma rozpylania otrzymane w wyniku rozpylania alkoholu w inhalatorze ultradźwiękowym, przedstawiają dużo większy udział ilościowy kropli o mniejszych średnicach niż w przypadku rozpylania w inhalatorze pneumatycznym.

Podsumowanie i wnioski

- Analiza uzyskanych danych doświadczalnych wykazała, że:
- wzrost lepkości cieczy powoduje rozszerzenie rozkładu liczbowego kropli,
 - wraz ze wzrostem lepkości obserwuje się powstawanie coraz większych kropli oraz zanik kropli o najmniejszych średnicach,
 - napięcie powierzchniowe może w istotny sposób zmieniać wielkości tworzących się kropli,
 - typ stosowanego inhalatora ma duży wpływ na uzyskane wyniki,
 - dla inhalatora ultradźwiękowego uzyskano szersze rozkłady liczbowe kropli (poza rozpylaniem etanolu o stężeniu 60% obj.).

Proces rozpylania w inhalatorach medycznych jest stosunkowo trudny do opisu ponieważ zależy od wielu czynników. Z tego względu w literaturze dotyczącej tego zagadnienia występuje wiele rozbieżności dotyczących zarówno wpływu właściwości cieczy, jak konstrukcji inhalatora na uzyskane wielkości kropli.

LITERATURA

Azzopardi B.J., 1979. Measurements of drop sizes. *Int. J. Heat Mass Trans.*, **22**, 1245-1279. DOI: 10.1016/0017-9310(79)90215-1

Bąk J., Sosnowski T.R., 2010. Wpływ właściwości fizykochemicznych leków na ich atomizację w inhalatorze pneumatycznym. *Inż. Ap. Chem.*, **49**, nr 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**, nr 4, 291-292

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

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**, 75-81. DOI: 10.1023/A:1008786600530

Lefebvre A.H., 1989. *Atomization and Sprays*. Hemisphere Publishing Corporation, New York

McCallion O.N.M., Taylor K.M.G., Bridges P.A., Thomas M., Taylor A.J., 1996. Jet nebulisers for pulmonary drug delivery. *Int. J. Pharm.*, **130**, 1-11. DOI: 10.1016/0378-5173(95)04233-4

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**, 1682-1688. DOI: 10.1023/A:1016205520044

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

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

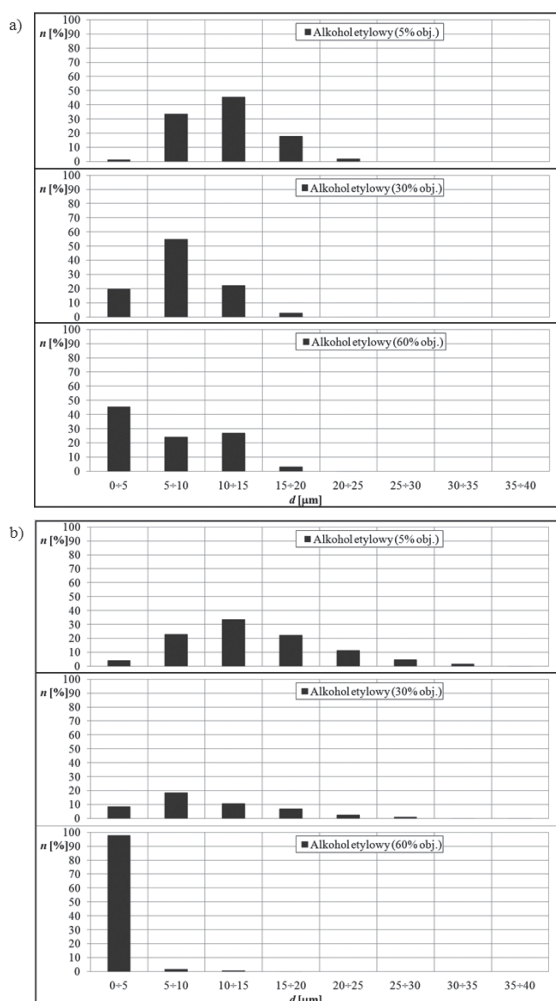
Petersen F.J., Worts O., Schaefer T., Sojka P.E., 2004. Design and atomization properties for an inside-out type effervescent atomizer. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **30**, 319-326. DOI: 10.1081/DDC-120030427

Różańska S., Broniarz-Press L., Różański J., Mitkowski P.T., Ochowiak M., Wozniwodzki 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

Szkudlarek-Brown B.A., 2002. 5 myths about MDIs. *Drug Delivery Technology*, **2**, nr 7. (06.2014): <http://www.drugdeliverytech.com/Main/Back-Issues/5-Myths-About-MDIs-58.aspx>

Sosnowski T.R., Żołądkowicz J., 2011. Charakterystyka procesu atomizacji cieczy w układach z wibrującą membraną (VM) stosowanych w wybranych inhalatorach medycznych. *Inż. Ap. Chem.*, **50**, nr 5, 100-101

Taylor K.M.G., McCallion O.N.M., 1997. Ultrasonic nebulisers for pulmonary drug delivery. *Int. J. Pharm.*, **153**, 93-104. DOI: 10.1016/S0378-5173(97)00105-1



Rys. 4. Histogramy zliczeń średnic kropli podczas rozpylania etanolu za pomocą: a) inhalatora pneumatycznego; b) inhalatora ultradźwiękowego

Praca została wykonana w ramach działalności statutowej Politechniki Poznańskiej 32/442/14 DS-PB.