

Tomasz R. SOSNOWSKI, Jolanta ŻOŁĄDKOWICZ

e-mail: t.sosnowski@ichip.pw.edu.pl

Katedra Inżynierii Procesów Zintegrowanych, Wydział Inżynierii Chemicznej i Procesowej, Politechnika Warszawska, Warszawa

Charakterystyka procesu atomizacji cieczy w układach z wibrującą membraną (VM) stosowanych w wybranych inhalatorach medycznych

Wstęp

Podawanie leków w formie aerozolu do inhalacji jest stosowane zarówno w leczeniu schorzeń dróg oddechowych, jak i w dostarczaniu przez płuca leków o działaniu ogólnoustrojowym (np. insuliny, szczeniaków, leków hormonalnych, przeciwbólowych). Kluczowym elementem w poprawnej realizacji takich terapii jest rozproszenie substancji leczniczej do postaci aerozolu, w którym znaczną część masy stanowią cząstki lub krople mniejsze niż 5 mikrometrów. W przypadku leków ciekłych atomizację prowadzi się zwykle w dyszach pneumatycznych (tzw. nebulizacja ciśnieniowa) lub w układach wykorzystujących energię fal ultradźwiękowych. W obu technikach procesowi dezintegracji cieczy towarzyszą wysokie naprężenia hydrodynamiczne, co ogranicza możliwość zastosowania takich metod do rozpraszania leków o wrażliwej strukturze fizycznej (m.in. preparaty liposomowe) lub chemicznej (np. białka, leki terapii genowej).

W ostatnich latach opracowane zostały nebulizatory nowej generacji, w których atomizacja cieczy przebiega w odmienny sposób [1]. Dużą grupę stanowią tzw. nebulizatory z wibrującą membraną VM (*Vibrating Mesh nebulizers*). W niniejszej pracy skoncentrowano się na ocenie procesu atomizacji w wybranych modelach takich urządzeń w kontekście ich wykorzystania do podawania leków wziewnych.

Charakterystyka metody atomizacji

Zasada rozpraszania leków metodą VM polega na ultraszybkim pompowaniu cieczy przez metalową matrycę zawierającą od kilkuset do kilku tysięcy otworków o średnicy kilku mikrometrów każdy. Membrana jest wprawiana w ruch za pomocą kryształu piezoelektrycznego i drga z częstotliwością ultradźwiękową f (powyżej 100 kHz). Przy dobrej zwilżalności metalowej membrany, ciecz łatwo wnika w jej otwory pod wpływem sił kapilarnych, a następnie jest uwalniana na drugą stronę drgającej przegrody w formie kropli, które tworzą aerozol. Teoretyczna analiza zagadnienia prowadzi do zależności na wielkość kropli w ogólnej postaci [2]:

$$d_k = F(We, Oh) \quad (1)$$

gdzie liczby kryterialne *Webera* (We) i *Ohnesorge* (Oh) są w tym przypadku zdefiniowane jako:

$$We = \frac{fQO}{\sigma} \quad (2)$$

$$Oh = \frac{\mu}{fA\rho} \quad (3)$$

W powyższych definicjach Q oznacza strumień objętościowy cieczy dopływającej do powierzchni atomizacji, σ – napięcie powierzchniowe cieczy, A – amplitudę drgań membrany, zaś μ i ρ – odpowiednio: lepkość i gęstość rozpraszanej cieczy. Wobec zbliżonej gęstości i lepkości atomizowanych preparatów leczniczych, będących roztworami wodnymi, istotny pozostaje napięcie powierzchniowe, które może przyjmować wartości wyraźnie niższe niż dla czystej wody lub roztworu soli fizjologicznej [3].

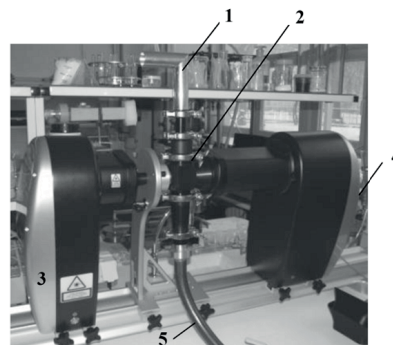
Metody badań

Badaniami objęto trzy nebulizatory rozpylające ciecz z wykorzystaniem technologii VM: *AeroNeb Lab* (*Aerogen Ireland Ltd*), *MicroNeb* (*Clement Clarke International, UK*) oraz *e-Flow Rapid* (*Pari GmbH, RFN*). W pomiarach określono:

- zmianę temperatury rozpylanej cieczy w trakcie procesu,
- wydajność emisji aerozolu w funkcji czasu rozpylania,
- rozkład wielkości kropli emitowanego aerozolu w zależności od temperatury cieczy.

Dodatkowo badano wpływ napięcia powierzchniowego na przebieg procesu. W tym celu pomiary przeprowadzono zarówno dla wody o czystości RO (*Puricom, USA*) jak i dla 1 mM roztworu dodecylsulfianu sodowego (SDS) o napięciu powierzchniowym około 60 mN/m (wartość równowagowa – np. [4]).

Każdorazowo rozpylano 6 ml cieczy. Czas pomiaru w przypadku nebulizatorów *Aeroneb* i *Microneb* wynosił około 15 min. W przypadku *e-Flow* był on krótszy (ok. 5 min.), co było skutkiem szybszego wyczerpania się cieczy w tym urządzeniu (tj. wyższą wydajnością atomizacji). Temperaturę rozpylanej cieczy mierzono termometrem cyfrowym ST-9612 (*Standard Instruments, Hong Kong*) z termoparą typu K. Chwilową wydajność nebulizatorów określono metodą wagową. Rozkład wielkości kropli emitowanego aerozolu mierzono dyfrakcyjnym spektrometrem aerozolowym *Spraytec* (*Malvern Instruments, Wielka Brytania*) wyposażonego w tzw. komorę inhalacyjną (Rys. 1).

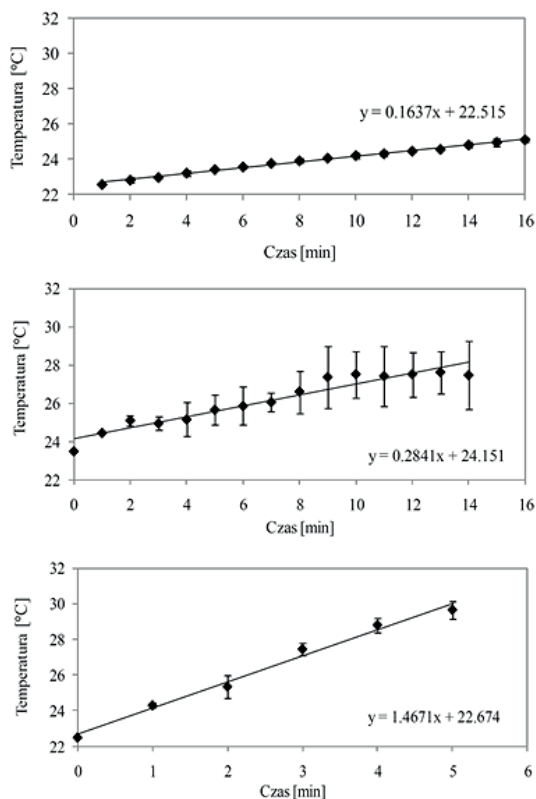
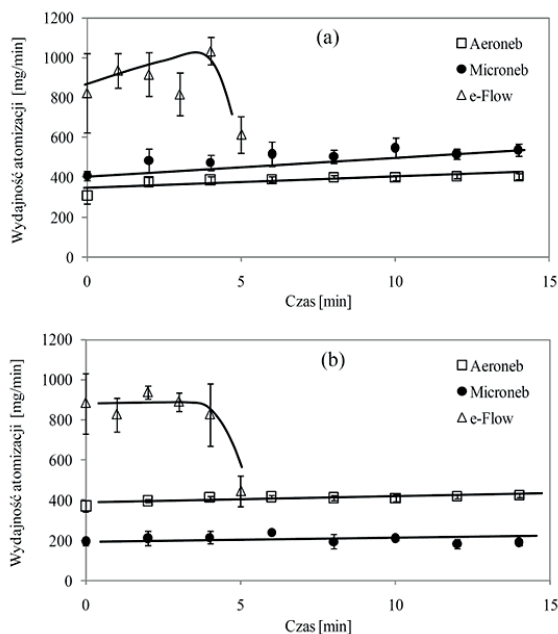


Rys.1. Układ pomiarowy wielkości kropli aerozolu (*Spraytec*): 1 – standardowy port wlotowy zgodny z wymaganiami *Farmakopei* [5], 2 – komora inhalacyjna, 3 – źródło lasera, 4 – odbiornik światła laserowego, 5 – przewód odprowadzający aerozol

Wyniki i dyskusja

Zmianę temperatury wody w trakcie atomizacji w badanych układach przedstawiono na rys 2. Najszybszy wzrost temperatury zaobserwowano w nebulizatorze *e-Flow* (średnia stała szybkości wzrostu wyniosła około 1,47°C/min), wolniejszy w nebulizatorze *Microneb* (0,28°C/min), w przypadku którego odnotowano także znaczny rozrzut wyników, zaś najwolniejszy – w nebulizatorze *Aeroneb Lab* (0,16°C/min). Należy stwierdzić, że we wszystkich inhalatorach temperatura cieczy wzrosła jedynie o kilka stopni w czasie całego okresu działania, tj. do momentu wyczerpania cieczy w naczyniu. Jest to wzrost wyraźnie mniejszy niż w przypadku klasycznych inhalatorów ultradźwiękowych, gdzie zwykle przekracza 10°C [6].

Na rys. 3 porównano badane układy pod względem zmian wydajności atomizacji w czasie. W przypadku wody obserwuje się wzrost wydajności podczas procesu, który jest proporcjonalny do zmierzonych zmian temperatury, co sugeruje, że może być on związany ze spadkiem lepkości i napięcia powierzchniowego cieczy w trakcie atomizacji. W przypadku wysokowydajnego nebulizatora *e-Flow* po upływie 4 minut rozpraszania występuje załamanie krzywej wydajności, co jest skutkiem wyczerpywania się cieczy i wahań jej dopływu do powierzchni membrany.

Rys. 2. Zmiany temperatury atomizowanej cieczy (woda) w naczyniach nebulizatorów typu VM: *Aeroneb Lab*, *Microneb* i *e-Flow*

Rys. 3. Wydajność atomizacji w nebulizatorach z rodziny VM: a) woda, b) 0,001 M SDS aq.

W przypadku atomizacji roztworu SDS przebiegi czasowe wydajności są podobne jak dla wody, warto jednak zwrócić uwagę na inne wartości średnich wydajności emisji. W przypadku układu *Aeroneb* wydajność jest wyższa, co jest oczekiwanym efektem obniżenia wartości napięcia powierzchniowego cieczy poddawanej rozpyleniu. Z drugiej jednak strony, w układzie *e-Flow* nie stwierdzono zmiany średniej wydajności przy rozpyleniu roztworu SDS, zaś w przypadku nebulizatora *Microneb* odnotowano jej spadek. Może on być skutkiem powstawania piany w naczyniu nebulizatora *Microneb*, której obecność utrudniała dopływ cieczy pod membranę. Efekt taki nie wystąpił w *Aeroneb*,

gdyż w tym przypadku membrana jest zlokalizowana na dnie naczynia, dzięki czemu powstawanie piany pozostawało bez wpływu na działanie układu atomizacji.

Wielkość kropeł emitowanych z badanych nebulizatorów scharakteryzowano przez wartości średnicy aerodynamicznej odpowiadającej medianie rozkładu masowego MMAD (*Mass Median Aerodynamic Diameter*). Zestawiono je w tab. 1. Najmniejsze krople są uzyskiwane z nebulizatora *Aeroneb*, zaś największe – z urządzenia *Microneb*. Jedyne *Aeroneb* i *e-Flow* produkują aerozol o blisko 50% udziale masowym masy kropeł mniejszych od 5 μm , co można uznać za pożądaną właściwość układów atomizacji stosowanych w inhalatorach. Wielkość kropeł wytwarzanych przez układ *Microneb* jest nieoptymalna dla dostarczania leków aerozolowych do dolnych dróg oddechowych.

Tabela 1. Wartość średnicy aerodynamicznej odpowiadającej medianie rozkładu masowego wielkości kropeł emitowanych z nebulizatorów VM

	MMAD [μm]		
	Woda 23°C	Woda 30°C	SDS 23°C
<i>Aeroneb Lab</i>	5,3	5,4*	5,0
<i>Microneb</i>	8,1	8,3	6,9
<i>e-Flow Rapid</i>	5,8	6,1	6,3

* temperatura 27 °C

Wyniki badań wskazują, zgodnie z oczekiwaniami, że spadek napięcia powierzchniowego sprzyja powstawaniu mniejszych kropeł, co jest szczególnie widoczne w przypadku nebulizatora *Microneb*. Stwierdzono również, że nieznaczny wzrost temperatury, który towarzyszy procesowi, nie wpływa w znaczący sposób na średnią wielkość emitowanych kropeł. Tłumaczyć to może sposób działania inhalatorów VM, w których dochodzi do nasilonej koalescencji oraz inercyjno-grawitacyjnej separacji dużych kropeł w obrębie ustnika. Sprawia to, że spektrum aerozolu emitowanego poza układ nie odzwierciedla w pełni jego stanu po atomizacji pierwotnej (tj. panującego przy powierzchni wibrującej membrany). Podobny efekt obserwuje się w nebulizatorach innego typu [1, 3, 7].

Wnioski

W pracy przeanalizowano działanie trzech nebulizatorów medycznych atomizujących ciecz z wykorzystaniem technologii wibrującej membrany.

Stwierdzono jedynie nieznaczny wzrost temperatury rozpylanej cieczy podczas procesu, co jest korzystne w kontekście stabilności fizykochemicznej rozpylanych preparatów medycznych.

Wykazano, że wydajność atomizacji niewiele się zmienia w czasie procesu (do chwili wyczerpania się cieczy), podobnie jak rozkład wielkości emitowanych kropeł.

W przypadku układów *Aeroneb* i *Microneb* stwierdzono wpływ napięcia powierzchniowego cieczy na wydajność atomizacji oraz wielkość kropeł opuszczających ustnik. Wpływ ten nie zawsze jest zgodny z oczekiwaniami, co wynika m.in. ze złożonych efektów reformulacji aerozolu w ustniku inhalatora oraz ze zjawisk towarzyszących rozpyleniu cieczy zawierających związki powierzchniowo czynne (powstawanie piany).

Uzyskane wyniki dostarczają wskazówek do racjonalnego wyboru układów atomizacji dla nowoczesnych zastosowań w terapiach inhalacyjnych, opartych o rozpylenie wrażliwych układów koloidalnych i biochemicznych.

LITERATURA

- [4] T. R. Sosnowski: Inżynieria procesów biomedycznych. Aerozole wziewne i inhalatory. WICHiP PW, Warszawa 2010.
- [5] R. Rajan, A. B. Pandit: *Ultrasonics* **39**, 235 (2001).
- [6] J. Bąk, T. R. Sosnowski: *Inż. Ap. Chem.* **49**, nr 2, 21 (2010).
- [7] N. Wu, J. Dai, F. J. Micalo: *J. Colloid Interface Sci.* **215**, 258 (1999).
- [8] Farmakopea Polska VII, Tom I, Inhalanda, 816, PTF, Warszawa 2006.
- [9] H. Steckel, F. Eskandar: *Eur. J. Pharm. Sci.* **19**, 443 (2003).
- [10] P. P. H. Le Brun et al.: *Pharm. World Sci.* **22**, 75 (2000).

Praca finansowana ze środków budżetowych na naukę w latach 2010-2013 (projekt badawczy MNiSW Nr N N 209 023 339).