

STRESZCZENIE

Nebulizacja, będąca metodą rozpraszania cieczy do postaci drobnych kropelek tworzących mgłę, jest jednym z ważnych procesów stosowanych w aerozoloterapii, tj. inhalacyjnym podawaniu leków do płuc. Używane w tym procesie preparaty lecznicze są wodnymi roztworami lub zawiesinami zawierającymi - prócz samej substancji aktywnej farmakologicznie - także substancje stabilizujące formulację (np. syntetyczne związki powierzchniowo-czynne). Skuteczność leczenia inhalacyjnego zależy od miejsca depozycji kropeł mgły w układzie oddechowym, na co wpływa przede wszystkim rozkład wielkości kropeł wytwarzanych w nebulizatorach, który zależy od mechanizmu atomizacji i budowy nebulizatora a także od właściwości fizykochemicznych rozpylanej formulacji leczniczej.

Mimo wielu badań, wciąż brakuje dogłębnej analizy przebiegu procesów atomizacji w nebulizatorach o różnej konstrukcji (pneumatycznych, siateczkowych), w tym zależności pomiędzy składem preparatów leczniczych a właściwościami powstającego aerozolu, przekładającymi się na efektywność leczenia. Inżynieria chemiczna z jej narzędziami badawczymi z zakresu analizy układów rozproszonych oraz opisu zjawisk przebiegających w pobliżu powierzchni międzyfazowych (przepływ, transport masy) może znacząco przyczynić się do poszerzenia wiedzy dotyczącej nebulizacji leków, co powinno się przełożyć na wzrost efektywności aerozoloterapii.

Celem pracy jest charakterystyka procesu atomizacji wybranych cieczy w typowych nebulizatorach medycznych, obejmująca, w szczególności, analizę przebiegu procesu rozpylania w zależności od składu cieczy, a także wyliczenia przewidywanej depozycji kropeł w układzie oddechowym. Badania te poszerzono o pomiary oddziaływania badanych (tj. inhalowanych) substancji z modelowym surfaktantem płucnym, pozwalające na określenie bezpieczeństwa ich stosowania w stosunku do powierzchni pęcherzyków płucnych. W ramach badań wykazano, że poprzez wpływ na właściwości atomizowanych cieczy (w szczególności: dzięki zastosowaniu biozgodnych substancji pochodzenia naturalnego), możliwe jest uzyskanie aerozolu inhalacyjnego charakteryzującego się zwiększoną depozycją w określonych obszarach układu oddechowego, co powinno przekładać się na wzrost efektu leczniczego i jednoczesnym zmniejszeniu skutków ubocznych aerozoloterapii.

Jako zasadnicze właściwości cieczy mogące wpływać na wielkość wytwarzanych kropeł, a przez to – na procesy transportu aerozolu w układzie oddechowym i depozycję, wskazano właściwości reologiczne, napięcie powierzchniowe oraz przewodność elektrolityczną, i ich znaczenie było szczegółowo analizowane w pracy. Badania objęły

wybrane leki inhalacyjne, dodatki syntetyczne oraz nowo zaproponowane związki naturalne mogące stanowić potencjalnie substancje pomocnicze w lekach inhalacyjnych.

Badania dotyczące oceny wpływu zdeponowanego aerozolu na surfaktant płucny koncentrowały się na analizie zmian właściwości lepkością modelowej powierzchni międzyfazowej ciec-z-gaz. Zwrócono uwagę na związek tych właściwości z procesami wymiany masy w płucach, w tym z wymianą gazową oraz tzw. hydrodynamicznym *klirens*em (oczyszczaniem) płuc, które są powiązanych z efektami Marangoniego występującymi na powierzchni pęcherzyków płucnych. Pomiar oddziaływań ze strony wybranych leków inhalacyjnych i dodatków naturalnych przeprowadzono w warunkach dynamicznych (symulacja stanu powierzchni w płucach) z zastosowaniem dwóch modeli surfaktantu płucnego: lipidowego (jedno- i dwuskładnikowego) i wieloskładnikowego lipidowo-białkowego. W przypadku modelu lipidowego, pomiary wykonano przy użyciu wagi Langmuira-Wilhelmy'ego uzupełnioną o mikroskopię kąta Brewstera (BAM). Pomiar z zastosowaniem modelu wieloskładnikowego prowadzone metodą pulsującej kropli umożliwiły wyznaczenie dylatacyjnych właściwości reologicznych powierzchni ciec-z-gaz oraz określenie histerezy napięcia powierzchniowego podczas oscylacji powierzchni. Dzięki wprowadzeniu odpowiednich parametrów ilościowych (kryteriów) opisujących badany układ dynamiczny możliwe było określenie wpływu substancji pomocniczych dodawanych do leków na przebieg pętli histerezy, a tym samym - na bezpieczeństwo ich stosowania w inhalacjach.

Podsumowując, w niniejszej pracy zweryfikowano tezy badawcze, które można sformułować następująco:

1) Na charakterystykę aerozolu wytwarzanego w nebulizatorach medycznych wpływają zasada działania i konstrukcja urządzenia, właściwości fizykochemiczne cieczy rozpylanej oraz warunki prowadzenia procesu. Tym samym, odpowiednio dobierając parametry atomizacji prowadzonej w nebulizatorach można zmieniać jakość aerozolu, a dzięki temu – wpływać na efektywność depozycji kropeł inhalowanego aerozolu w poszczególnych obszarach układu oddechowego.

2) W celu poprawy parametrów aerozolu i depozycji można zastosować biozgodne związki pochodzenia naturalnego, których bezpieczeństwo stosowania w inhalacji może być ocenione doświadczalnie w warunkach *in vitro* przez pomiary ich oddziaływań fizykochemicznych ze składnikami płynów występujących w układzie oddechowym.

Jednym z najważniejszych rezultatów jest stwierdzenie wyraźnej zależności rozkładu wielkości kropeł aerozoli uwalnianych z nebulizatorów od rodzaju urządzenia atomizującego

(zasada działania i indywidualne cechy konstrukcyjne) i właściwości fizykochemiczne cieczy rozpylanej. Sposób realizacji procesu atomizacji cieczy jest elementem dominującym w kształtowaniu właściwości chmury aerozolowej, w tym zakresie wielkości kropeł. Jednak w konkretnym nebulizatorze widoczny wpływ na masową wydajność emisji aerozolu, wielkość kropeł, ich polidispersyjność oraz udział kropeł drobnych (FPF), mają parametry fizykochemiczne cieczy (głównie lepkość oraz napięcie powierzchniowe).

Na podstawie badań dotyczących interakcji pomiędzy modelowym surfaktantem płucnym a składnikami inhalowanego aerozolu stwierdzono, że zaproponowane dodatki pochodzenia naturalnego nie wpływają negatywnie na biofizykochemiczną funkcję surfaktantu. W celu sprawniejszej analizy wyników pokazano, w jaki sposób można powiązać kryteria oceny kształtu histerezy napięcia powierzchniowego z parametrami opisującymi lepko-sprężyste cechy obszaru powierzchniowego modelującego obszar pęcherzyków płucnych.

W realizacji pracy plasującej się na pograniczu dyscyplin naukowych, wykorzystano wiedzę i narzędzia badawcze z obszaru inżynierii chemicznej, potwierdzając możliwość jej zastosowania do rozwiązywania ważnych praktycznie zagadnień z obszaru medycyny i farmacji. Zaproponowane metody pomiarowe i sposób analizy danych pomiarowych, pozwalające na badanie na poziomie fizykochemicznym wpływu substancji aktywnych oraz dodatków leków inhalacyjnych na proces powstawania aerozolu i jego oddziaływania na układ oddechowy mogą zostać wykorzystane do dalszego prowadzenia pomiarów nad innymi substancjami o podobnym potencjale.

Słowa kluczowe: atomizacja cieczy; aerozol leczniczy; nebulizator; surfaktant płucny; powierzchnia międzyfazowa; leki inhalacyjne