

Wpływ dynamiki wdechu inhalacyjnego na aerolizację, transport i depozycję aerozoli leczniczych emitowanych z pasywnego inhalatora proszkowego - mgr inż. Agata Dorosz

Celem rozprawy doktorskiej było określenie wpływu dynamiki wdechu na przebieg procesów takich, jak aerolizacja cząstek farmaceutyku proszkowego emitowanego z pasywnego inhalatora proszkowego (*ang. Dry Powder Inhaler*), transport i depozycja cząstek podczas rzeczywistego, niestacjonarnego przepływu aerozolu. Powyższa koncepcja pracy wynika z faktu, że wpływ niestacjonarności cyklu oddechowego na wspomniane procesy jest zagadnieniem wciąż niewystarczająco poznany ze względu na wysoką złożoność analiz w obliczu synergicznego działania czynników: dynamiki inhalacji, właściwości fizycznych dyspergowanego preparatu oraz konstrukcji pasywnych inhalatorów DPI. W ramach realizacji rozprawy doktorskiej podjęto prace eksperymentalne, w których zastosowano metodykę inżynierii chemicznej i procesowej do przeprowadzenia kompleksowego studium procesów z uwzględnieniem zmiennej w czasie aerodynamiki cząstek aerozolowych podczas przepływu dwufazowego.

Praca składa się z sześciu części: wprowadzenia, części teoretycznej, części doświadczalnej, wyników i dyskusji oraz wniosków. Część teoretyczną pracy otwiera omówienie budowy, podstawowych funkcjonalności i mechaniki układu oddechowego. Uwagę poświęcono przedstawieniu krzywej inhalacyjnej (przepływu objętościowego powietrza w inhalatorze w funkcji czasu) i aspektu uwzględniania dynamiki inhalacji w badaniach eksperymentalnych i numerycznych. Opisano pasywny inhalator proszkowy pod kątem zasady działania, sposobów dozowania leku i klasyfikacji urządzeń. Omówiono moc wdechową i dystrybucję energii podczas wdechu w zależności od oporu własnego inhalatora. Scharakteryzowano preparat leczniczy w postaci proszku do terapii wziewnej. Zaprezentowano metodę opisu lokalnej dynamiki ruchu cząstek aerozolowych w ujęciu Lagrange'a. Na zakończenie części teoretycznej scharakteryzowane zostały wybrane techniki pomiarowe mikrodyspersji – klasyfikacja inercyjna i dyfrakcja laserowa – w kontekście pomiaru wielkości cząstek aerozolu z pasywnego inhalatora DPI, z opisem konwencjonalnych i zmodyfikowanych procedur pomiarowych.

W części doświadczalnej przedstawiono pięć zadań, które wykonano podczas pracy badawczej. Dwa pierwsze, komplementarne zadania z wykorzystaniem metod optycznych dotyczyły dynamiki procesów generowania i uwalniania aerozoli leczniczych z pasywnych inhalatorów DPI w warunkach niestacjonarnego przepływu powietrza, dla dwóch inhalatorów o

różnej konstrukcji i różnym współczynnikiem oporów własnych. W zadaniu pierwszym pomiar czasu emisji aerozolu został przeprowadzony metodą rozproszenia światła na próbce proszku z zastosowaniem fotometru, a w zadaniu drugim chwilowe, zmienne w czasie rozkłady wielkości optycznej cząstek zostały określone z zastosowaniem dyfrakcji laserowej. W ramach trzeciego zadania badawczego opracowano modelową blendę proszkową, składającą się z laktozy i suszonego rozpyłowo fluorku sodu. Blenda umożliwiła bezpieczną i łatwą analizę ilościową w zadaniu piątym (analizę konduktometryczną), imitując rzeczywistą formulację pod względem aerodynamiki cząstek. W czwartym zadaniu zaprojektowano uogólnione modelowe krzywe inhalacyjne na potrzeby zadania piątego, na podstawie rzeczywistych krzywych z badania klinicznego. Ostatnie, piąte zadanie stanowiło badanie rozkładu masowego średnicy aerodynamicznej cząstek aerozolu podczas działania pasywnego inhalatora DPI w dwóch reżimach przepływowych – stacjonarnych i niestacjonarnych – z wykorzystaniem techniki klasyfikacji inercyjnej. Badania w ramach zadań 1, 2 i 5 dotyczyły chmury aerozolowej na wylocie z inhalatora. Układy pomiarowe zostały wyposażone w symulator oddechu, będący źródłem przepływu niestacjonarnego lub pompę próżniową wymuszającą przepływ stały. Eksperymenty były realizowane dla krzywych inhalacyjnych o różnych przebiegach czasowych.

Na podstawie dyskusji wyników sformułowano następujące wnioski. Dynamika (początkowa intensyfikacja) przepływu podczas inhalacji z użyciem pasywnego DPI ma znaczenie dla charakterystyki aerozolu w całościowym ujęciu emisji, w postaci skumulowanego rozkładu masowego średnic aerodynamicznych cząstek aerozolowych substancji czynnej. Procesy aerolizacji i emisji zachodzą jedynie w pierwszej części wdechu, trwając do uzyskania szczytowej wartości przepływu. Początkowa niestacjonarność narastającego przepływu warunkuje przekroczenie poziomu progowej wartości energii, niezbędnej do pokonania sił adhezji i kohezji w blendzie proszkowej, aby możliwe było rozpoczęcie procesu emisji aerozolu. Konstrukcja aerodynamiczna i mechaniczna oraz wartość współczynnika oporów własnych pasywnego DPI wpływa na profil przepływu powietrza w inhalatorze, a zarazem na przebieg generowania i uwalniania aerozoli z tych inhalatorów. Niniejsza rozprawa stanowi studium metod pomiaru aerozolu generowanego przez pasywne urządzenie DPI pod względem ich możliwości podczas ich wykorzystania do badań systemów dozowania leków z inhalatorem DPI. Ponadto opracowano modelową blendę proszkową do analiz z wykorzystaniem techniki inercyjnej. Efektem końcowym prac badawczych było też zaprojektowanie alternatywnego modelu matematycznego krzywej

inhalacyjnej, wiążącego mechanikę oddychania ze zmiennością przepływu wdechowego w czasie. Model ten może zostać wykorzystany w badaniach eksperymentalnych i numerycznych.