



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

Departamento de Ingeniería Química

TESIS DE DOCTOR EN INGENIERÍA QUÍMICA

**Estudio de parámetros de diseño en aerocámaras
para la administración de medicamentos inhalables**

Yamila Lorena de Charras

Bahía Blanca

Argentina

2024

Prefacio

Esta Tesis se presenta como parte de los requisitos para optar al grado Académico de Doctor en Ingeniería Química, de la Universidad Nacional del Sur y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad u otra. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el ámbito de la Planta Piloto de Ingeniería Química, dependiente del Departamento de Ingeniería Química (UNS) y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), durante el período comprendido entre el 21 de agosto de 2018 y el 16 de agosto de 2024, bajo la dirección de la Dra. María Verónica Ramírez Rigo y el Dr. Diego Esteban Bertin.



Yamila Lorena de Charras



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR
Secretaría General de Posgrado y Educación Continua

La presente tesis ha sido aprobada el/...../....., mereciendo la calificación de(.....).

Agradecimientos

Durante la realización de esta Tesis doctoral tuve momentos de alegría, de frustración, de incertidumbre y de satisfacción. Este trabajo es el resultado de años de esfuerzo y estudio, representando no solo un crecimiento profesional, sino también un gran crecimiento personal.

Quiero agradecer a la Universidad Nacional del Sur, a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, CONICET y a PLAPIQUI, por brindarme la beca, el financiamiento y el espacio necesarios para desarrollar este trabajo.

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento a mi familia, que siempre me ha apoyado en este largo camino. A Bruno, mi marido, por su amor y paciencia, por ser mi sostén y apoyo incondicional. A Santi, mi bebé, por llenar mi vida de luz y amor infinito. Sin ellos, nada de esto habría sido posible.

También quiero agradecer a mis amigas, que me han acompañado, animado y apoyado en todo momento. A mis amigas de toda la vida, Anto y Yani, y a las que me dio esta tesis Caro y Cin. Gracias por estar ahí, por escucharme, por hacerme reír, por compartir conmigo tantos momentos inolvidables y darme ánimo frente a los resultados adversos.

Asimismo, quiero dar las gracias a mis compañeros de oficina por las charlas, por compartir los días y por hacer más llevadero el trabajo diario.

También agradezco al grupo de Tecnología de Partículas, en especial a Fer y Tati. Gracias por su ayuda y por la generosidad de formarme en mis primeros pasos en el laboratorio. A Diego C. y Teresa D. por su colaboración en diseños CAD y en tantas impresiones 3D. Al doctor Ditondo, por su colaboración.

Por último, pero no por ello menos importante, agradezco a mis directores Vero y Diego por ser guías y mentores en este proyecto. Gracias por su dedicación, orientación, acompañamiento, apoyo y confianza, que resultaron fundamentales en este trabajo. Gracias por darme la oportunidad de aprender de ustedes y por enriquecer mi formación.

Solo se puede alcanzar el éxito trabajando en equipo

Simon Sinek

Resumen

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son algunas de las principales enfermedades crónicas que afectan a niños y adultos. Estas enfermedades no tienen cura, por lo que un tratamiento adecuado es crucial para prevenir y controlar los episodios clínicos. En particular, la administración de medicamentos por inhalación es recomendada, ya que estos actúan directamente en el sitio de acción, minimizando la distribución sistémica y los efectos secundarios.

Debido a la dificultad de realizar la técnica de inhalación de manera correcta, se recomienda que los inhaladores de dosis medida se utilicen combinados con aerocámaras. Las aerocámaras permiten el flujo controlado del fármaco desde el inhalador hacia el paciente solo durante la inhalación, mediante una válvula unidireccional de baja resistencia. Además de facilitar la coordinación entre la acción del inhalador y la respiración, las aerocámaras mejoran la distribución y cantidad de medicamento que llega a las vías respiratorias inferiores y reducen la velocidad del aerosol, lo que disminuye el impacto y la deposición del medicamento en la orofaringe. Varios factores pueden afectar el rendimiento de una aerocámara, como características de diseño (por ejemplo, volumen, forma, carga electrostática), compatibilidad con el inhalador adjunto y la interacción usuario-dispositivo.

El objetivo global de la presente Tesis doctoral es comprender el funcionamiento y las variables clave en el diseño de aerocámaras para la administración de aerosoles inhalables, con el fin de optimizar su eficacia, maximizar la llegada de fármaco al sistema respiratorio y mejorar la experiencia de uso fundamentalmente en términos de facilidad en su mantenimiento. Para ello, el trabajo se centra en estudiar diferentes diseños de aerocámaras y evaluar su rendimiento para la entrega de fármacos inhalables. Se utilizan métodos avanzados de modelado matemático, simulaciones computacionales y estudios experimentales específicos para evaluar aerosoles, de modo tal de comprender el comportamiento de las partículas y optimizar el diseño de la cámara para mejorar los resultados terapéuticos y la experiencia del usuario.

El trabajo comienza con el desarrollo de un modelo matemático que predice con precisión la distribución de tamaño de partículas generadas por el IDM, validado con datos experimentales obtenidos por difracción láser. Los ensayos experimentales en impactador demostraron que el uso de aerocámaras mejora significativamente la calidad del aerosol al reducir el depósito orofaríngeo y aumentar la fracción de partículas finas. Además, se presenta el primer estudio del rendimiento aerodinámico de las aerocámaras de origen nacional. Este análisis exhaustivo de aerocámaras comerciales demostró que el diseño de la válvula y postválvula es un factor crítico en el rendimiento de las mismas. Las simulaciones CFD validaron estos hallazgos, mostrando que la mayor deposición de partículas ocurre en estas zonas. Finalmente, se propone un prototipo de aerocámara

con un rendimiento mejorado en cuanto a la calidad del aerosol emitido y destacando un diseño modular que facilita su mantenimiento y limpieza. A continuación, se presenta brevemente el contenido de cada capítulo:

En el Capítulo 1 se presenta el contexto y la relevancia de las aerocámaras en la administración de medicamentos inhalables. Se discuten los desafíos actuales y los objetivos de la investigación.

En el Capítulo 2 se describen las aerocámaras comerciales a estudiar, los materiales utilizados en los ensayos experimentales y la metodología experimental empleada para evaluar la performance de inhaladores de dosis medida y aerocámaras.

En el Capítulo 3 se desarrolla un modelo matemático para predecir la distribución de tamaño de partículas del aerosol generado por un inhalador de dosis medida. El modelo se valida con datos experimentales. Mediante simulaciones con el modelo validado y ensayos experimentales, se describe la distribución de tamaño de partícula generada por un inhalador.

En el Capítulo 4 se describe un modelo de fluidodinámica computacional (CFD) para simular el flujo de aire y partículas en el interior de las aerocámaras. Se identifican los parámetros que presentan mayor influencia en los resultados del dispositivo. El modelo CFD desarrollado se utiliza en los capítulos siguientes para evaluar y comparar aerocámaras.

En el Capítulo 5 se realiza un análisis teórico-experimental de diferentes aerocámaras comerciales. Los resultados experimentales muestran que las VHC disminuyen en más de un 50% la dosis emitida con respecto a un inhalador solo. Sin embargo, mejoran la calidad del aerosol al aumentar significativamente la fracción de partículas finas. Las simulaciones CFD muestran que la válvula es uno de los factores principales que afecta el rendimiento de las aerocámaras.

En el Capítulo 6 se presenta un prototipo de aerocámara diseñado para evaluar el impacto de diferentes variables de diseño en la performance aerodinámica, contribuyendo así a una comprensión más profunda y precisa de la influencia de dichas modificaciones en el contexto de la investigación. Se estudia principalmente el diseño de la válvula, explorando diferentes geometrías y configuraciones. El diseño se complementa mediante un concepto de estructura modular que facilita su limpieza, transporte y mantenimiento.

En el Capítulo 7 se resumen los resultados más destacables y se presentan las futuras líneas de investigación en las que debería orientarse el estudio de las aerocámaras.

En conclusión, esta Tesis contribuye a la comprensión integral del rendimiento aerodinámico y el diseño de las aerocámaras utilizadas en terapéutica y proporciona lineamientos que pueden guiar el desarrollo de nuevos dispositivos eficaces para la administración de medicamentos inhalables.

Abstract

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are among the major chronic diseases affecting children and adults. These diseases are incurable, so adequate treatment is crucial to prevent and control clinical episodes. In particular, the administration of medications by inhalation is recommended, since they act directly at the site of action, minimizing systemic distribution and side effects.

Due to the difficulty of performing the inhalation technique correctly, it is recommended that pressurized metered-dose inhalers (pMDIs) be used in combination with Valved Holding Chambers (VHCs). These devices allow controlled flow of the drug from the inhaler to the patient only during inhalation, using a low-resistance one-way valve. In addition to facilitating coordination between the inhaler action and breathing, VHCs improve the distribution and amount of drug reaching the lower airways and reduce the velocity of the aerosol, which decreases the impact and deposition of drug in the oropharynx. Several factors can affect the performance of an VHC, such as design features (e.g., volume, shape, electrostatic charge), compatibility with the attached inhaler, and user-device interaction.

The overall objective of this doctoral thesis is to understand the operation and key variables in the design of Valved Holding Chambers for the administration of inhalable aerosols, in order to optimize their effectiveness, maximize the delivery of drugs to the respiratory system and improve the user experience, fundamentally in terms of ease of maintenance. For this, the work focuses on studying different VHCs design and evaluating their performance for the delivery of inhalable drugs. Advanced mathematical modeling methods, computational simulations, and targeted experimental studies are used to evaluate aerosols in order to understand particle behavior and optimize chamber design to improve therapeutic outcomes and user experience.

The study begins with the development of a mathematical model that accurately predicts the particle size distribution generated by the IDM, validated using experimental data obtained by laser diffraction. Experimental impactor tests showed that using VHCs significantly enhances aerosol quality by reducing oropharyngeal deposition and increasing the fine particle fraction. Additionally, this work presents the first study on the aerodynamic performance of nationally produced spacers. This comprehensive analysis of commercial VHCs demonstrated that the valve and post valve design are critical factors in performance. CFD simulations validated these findings, showing that the highest particle deposition occurs in these areas. Finally, a VHC prototype is proposed with improved aerosol quality performance, featuring a modular design that facilitates maintenance and cleaning. The content of each chapter is briefly presented below:

In Chapter 1, the context and relevance of VHCs in the administration of inhalable medications are presented. Current challenges and research objectives are discussed.

In Chapter 2, the commercial VHCs to be studied are described, along with the materials used in the experimental tests and the experimental methodology employed to evaluate the performance of pMDIs and spacers.

In Chapter 3, a mathematical model is developed to predict the particle size distribution of the aerosol generated by a pMDI. The model is validated with experimental data. Through simulations with the validated model and experimental tests, the particle size distribution generated by an inhaler is described.

In Chapter 4, a computational fluid dynamics (CFD) model is described to simulate the flow of air and particles inside the VHCs. The parameters that have the greatest influence on the results of the device are identified. The CFD model developed is used in the following chapters to evaluate and compare VHCs.

In Chapter 5, a theoretical-experimental analysis of different commercial VHCs is performed. Experimental results show that VHCs decrease the emitted dose by more than 50% with respect to an inhaler alone. However, they improve aerosol quality by significantly increasing the fine particle fraction. CFD simulations show that the valve is one of the main factors affecting the performance of VHCs.

In Chapter 6, a prototype VHC designed to evaluate the impact of different design variables on aerodynamic performance is presented, thus contributing to a deeper and more accurate understanding of the influence of such modifications in the context of research. The valve design is mainly studied, exploring different geometries and configurations. The design is complemented by a modular structure concept that facilitates cleaning, transport and maintenance.

In Chapter 7, the most relevant results are summarized and future lines of research in which the study of VHCs should be oriented are presented.

In conclusion, this Thesis contributes to the comprehensive understanding of the aerodynamic performance and design of Valved Holding Chambers used in therapeutics and provides guidance that can guide the development of new effective devices for the administration for inhalable drug delivery.

Publicaciones

Los resultados de esta tesis fueron parcial o totalmente publicados en revistas indexadas de alto impacto y/o se presentaron en congresos nacionales e internacionales, según se lista a continuación:

En revistas científicas

- ✚ **“Aerosol Deposition and Emission from a USP-Induction Port when using a Pressurized Metered-Dose Inhaler with and without a Valved Holding Chamber”**. de Charras, Y. L., Ramírez Rigo, M. V., & Bertin, D. E. (2024). Revista *The Canadian Journal of Chemical Engineering*. DOI: 10.1002/cjce.25250.
- ✚ **“Influence of the valve on the performance of two cylindrical valved holding chambers”**. Y.L. de Charras, D.E. Bertin, M.V. Ramírez Rigo. Revista *Powder Technology*, 2023, vol. 414, p. 118094. DOI: 10.1016/j.powtec.2022.118094.
- ✚ **“Prediction of the particle size distribution of the aerosol generated by a pressurized metered-dose inhaler”**. Y.L de Charras, M.V. Ramírez Rigo, D.E. Bertin. Revista *Powder Technology*, 2022, vol. 399, p. 117151. DOI: 10.1016/j.powtec.2022.117151.

En congresos nacionales e internacionales

- ✚ **“Experimental and CFD study of the deposition of inhalable particles in the induction port of a cascade impactor”**, Y. L. de Charras, D. E. Bertin, M. V. Ramírez-Rigo. Presentación de póster. 11th World Congress of Chemical Engineering. Buenos Aires. 4 al 8 de junio de 2023.
- ✚ **“A sensitivity analysis of CFD simulations of aerosols produced by metered dose inhalers in valved holding chamber”**, Y. L. de Charras, D. E. Bertin, M. V. Ramírez-Rigo. Presentación de póster. 11th World Congress of Chemical Engineering. Buenos Aires. 4 al 8 de junio de 2023.
- ✚ **“Caracterización del aerosol generado por un inhalador de dosis medida mediante impacto en cascada y difracción láser”**, Y. L. de Charras, G. E. Hernández Suárez, D. E. Bertin, M. V. Ramírez-Rigo. Presentación de póster. Simposio Iberoamericano en línea COIFFA 2022: Salud global y sostenibilidad. Guatemala. 18 y 19 de noviembre de 2022.
- ✚ **“Estudio *in vitro* y análisis CFD de la performance de una aerocámara para el tratamiento del asma infantil”**, Y. L. de Charras, N. E. Ceschan, D. E. Bertin, M. V. Ramírez Rigo. Presentación de póster. 11° Congreso y Exposición para la Ciencia y Tecnología Farmacéutica, Biotecnológica y Veterinaria. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. 30 de marzo al 1 de abril de 2022.
- ✚ **“Numerical simulation comparison of two Valved Holding Chambers for the treatment of respiratory diseases”**, Y. L. de Charras, M.V. Ramírez Rigo, D. E. Bertin. Presentación oral de póster. 6ta Reunión Internacional de Ciencias Farmacéuticas (RICiFa 2021). Córdoba. 10 al 12 de noviembre de 2021.

- ✚ “**Effect of inhaler shaking and ambient temperature on dose uniformity determination of a salbutamol pressurized metered-dose inhaler**”, Y. L. de Charras, D. E. Bertin, M.V. Ramírez Rigo. Presentación oral de póster. 6ta Reunión Internacional de Ciencias Farmacéuticas (RICiFa 2021). Córdoba. 10 al 12 de noviembre de 2021.
- ✚ “**Mathematical model of a metered-dose inhaler spray**”, Y. L. de Charras, M. V. Ramírez Rigo, D. E. Bertin. Presentación de poster. Advanced Process Modelling Forum 2021. Londres, Inglaterra. 13 al 15 de abril de 2021.
- ✚ “**Estudio *in silico* del transporte y deposición de partículas en el interior de una aerocámara utilizada en la farmacoterapia de enfermedades respiratorias**”, Y. L. de Charras, M. V. Ramírez Rigo, D. E. Bertin. Presentación de póster. Simposio Iberoamericano en Línea COIFFA 2020: Escenarios de formación y capacitación farmacéutica, en el sector productivo y de servicios, ante la nueva realidad. Guatemala. 13 y 14 de noviembre de 2020.
- ✚ “**Simulación del aerosol emitido por un inhalador de dosis medida**”, Y. L. de Charras, C. A. Renaudo, M. V. Ramírez Rigo, D. E. Bertin. Presentación de póster y exposición oral. 5° Congreso Internacional y 16° Congreso Argentino de Farmacia y Bioquímica Industrial (JorFyBi 2019). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. 10 al 13 de septiembre de 2019.

ÍNDICE

Capítulo 1 – Introducción	3
1.1. Sistema respiratorio y su relación con las enfermedades crónicas	3
1.2. Administración de medicamentos por vía inhalatoria	5
1.3. Deposición de partículas en sistema respiratorio	10
1.4. Situación actual y proyección del mercado de aerocámaras y productos médicos	13
1.5. Desafíos en administración de fármacos por vía inhalatoria	14
1.6. Innovación en el diseño de aerocámaras.....	16
1.7. Objetivo de la tesis	18
1.8. Bibliografía	19
Capítulo 2 - Materiales y métodos	25
2.1. Materiales.....	25
2.2. Métodos.....	27
2.3. Bibliografía	35
Capítulo 3– Inhalador de dosis medida presurizado.....	39
3.1. Introducción.....	39
3.2. Modelo matemático	43
3.3. Resultados del modelo matemático	53
3.4. Resultados experimentales.....	60
3.5. Conclusiones	63
3.6. Bibliografía	65
Capítulo 4 – Desarrollo del modelo de fluidodinámica computacional	71
4.1. Introducción.....	71
4.2. Modelo CFD de aerocámaras.....	76
4.3. Conclusiones	84
4.4. Bibliografía	86
Capítulo 5- Análisis experimental y teórico de aerocámaras	91
5.1. Introducción.....	91
5.2. Resultados	94
5.3. Conclusiones.....	109

5.4. Bibliografía	111
Capítulo 6 – Estudio de diseños de aerocámaras	117
6.1. Introducción.....	117
6.2. Casos de estudio.....	120
6.3. Prototipo: comentarios finales	142
6.4. Conclusiones.....	143
6.5. Bibliografía	145
Capítulo 7 – Conclusiones y trabajo a futuro	149
Nomenclatura.....	153
Figuras	155
Tablas	159

*Lo que sabemos es una gota,
lo que ignoramos es un océano*

Isaac Newton

Capítulo 1.

Introducción

Capítulo 1 – Introducción

1.1. Sistema respiratorio y su relación con las enfermedades crónicas

1.1.1. Sistema respiratorio

El sistema respiratorio es el conjunto integrado de órganos y tejidos que tiene por función asegurar el intercambio gaseoso entre el aire atmosférico y la sangre. Además, su estructura previene eficazmente la entrada de partículas extrañas relativamente grandes y promueve la eliminación de partículas más pequeñas que pueden ingresar con el aire y depositarse en diferentes regiones anatómicas (Jia *et al.*, 2021). El sistema respiratorio se puede dividir según su función en vía aérea, pulmones y elementos mecánicos de la respiración. La vía aérea (Figura 1.1.) está conformada por (Tortora *et al.*, 2002):

- **Cavidad nasal:** es la parte superior de la vía respiratoria y se compone de dos fosas nasales separadas por el tabique nasal. Sus principales funciones son el calentamiento, la humectación y la filtración del aire inhalado, la detección del estímulo olfatorio y la modificación de las vibraciones vocales.
- **Faringe:** constituye un conducto muscular que permite el paso del aire y los alimentos, provee una cámara de resonancia para los sonidos del habla y contiene a las amígdalas, que participan de las reacciones inmunológicas del organismo. A su vez, se divide en tres regiones anatómicas: la nasofaringe, que se encuentra por detrás de la cavidad nasal; la orofaringe, ubicada por detrás de la cavidad bucal y la laringofaringe que se abre hacia el esófago en la parte posterior y hacia la laringe en su parte anterior.
- **Laringe:** es un pasaje corto que conecta la laringofaringe con la tráquea y participa en la deglución, la respiración y la fonación.
- **Tráquea:** es un conducto aéreo largo y flexible por donde circula el aire inspirado y espirado, se localiza a continuación de la laringe y termina bifurcándose en los bronquios.
- **Bronquios:** son dos conductos en forma de cilindro hueco que se ramifican desde la tráquea y conducen el aire hacia los pulmones. Cada uno de ellos presenta una extensa ramificación cuyo calibre disminuye progresivamente.

En los pulmones se encuentran los alvéolos, que son pequeñas bolsas de aire rodeadas de capilares sanguíneos. En ellos, se produce el intercambio de gases, donde el oxígeno entra en la sangre y el dióxido de carbono sale de la misma.

Por su parte, los elementos mecánicos de la respiración son la pleura, el diafragma y las paredes torácicas. El diafragma es un músculo en forma de cúpula que separa la cavidad torácica de la cavidad abdominal. El diafragma es el principal músculo de la respiración y se contrae para permitir que los pulmones se expandan y se llenen de aire durante la inhalación.

Además, es importante mencionar a la cavidad oral, la cual se encuentra en la boca y se extiende desde los labios hasta la faringe. Si bien no es parte del sistema respiratorio, asegura la comunicación entre el aparato respiratorio y el exterior en caso de obstrucción de la cavidad nasal.

En la respiración, el intercambio gaseoso se da a través de la inspiración y exhalación. Durante la inspiración, el diafragma se contrae, el volumen de los pulmones aumenta y la presión alveolar desciende. Debido a que la presión intrapulmonar es menor a la atmosférica, el aire fluye hacia el interior de los pulmones. El oxígeno difunde a través de las paredes de los alvéolos y entra en la sangre, mientras que el dióxido de carbono sale de la sangre y difunde hacia los alvéolos para ser exhalado. Durante la exhalación, el diafragma se relaja, los pulmones se retraen y la presión alveolar aumenta, lo cual fuerza la salida de aire de los pulmones.

En reposo, un adulto sano efectúa unas 12 ventilaciones por minuto, y con cada inspiración y espiración moviliza alrededor de 500 mL de aire. La cantidad de aire que entra y sale en cada movimiento respiratorio se denomina volumen corriente, mientras que el volumen total de aire intercambiado se denomina ventilación minuto y es de aproximadamente 6 litros de aire por minuto. El volumen corriente varía en gran medida de una persona a otra y en la misma persona en distintas situaciones (por ejemplo, en reposo y en actividad física). En general, en un adulto alrededor del 70% del volumen corriente llega realmente a la zona respiratoria, mientras que el 30% restante permanece en las vías aéreas de conducción.

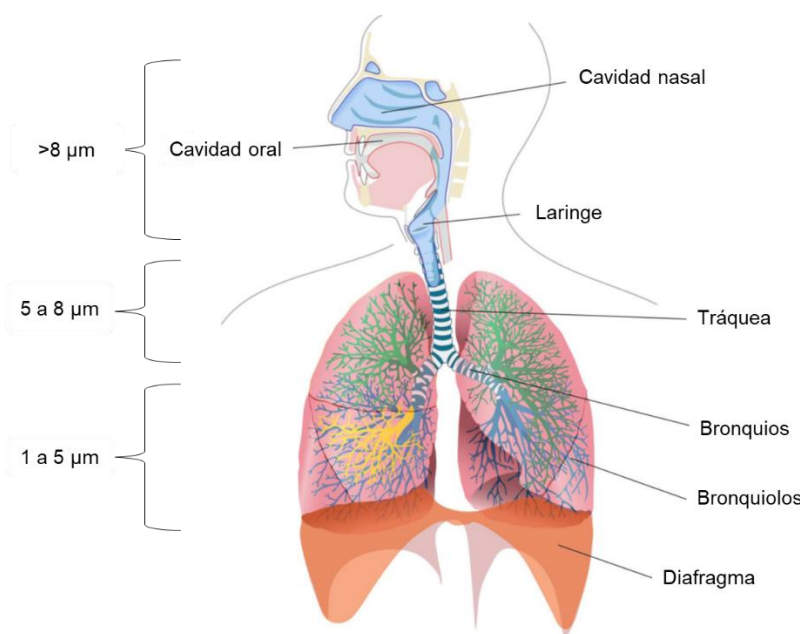


Figura 1.1. Esquema del sistema respiratorio que indica las zonas de deposición de las partículas presentes en el aire inhalado según su tamaño. Adaptado de (Oliveira, 2016).

1.1.2. Enfermedades respiratorias crónicas y vías de administración de fármacos

Se consideran enfermedades respiratorias a todas aquellas patologías o trastornos que afectan a los pulmones y otras partes del sistema respiratorio, impidiendo su correcto funcionamiento o disminuyendo la capacidad respiratoria. Se pueden ver afectados los conductos aéreos (por

estrechamiento u obstrucción), el tejido pulmonar (que puede presentar fibrosis o inflamación) y los vasos sanguíneos en los pulmones. Hay muchas enfermedades pulmonares diferentes, causadas principalmente por infecciones (ya sean bacterianas, virales o fúngicas) o asociadas a factores ambientales. De este modo, el tracto respiratorio es susceptible de una amplia gama de trastornos entre los que se incluyen el asma, la enfermedad obstructiva crónica (EPOC), la neumonía, el cáncer de pulmón, la bronquitis, el neumotórax y la fibrosis pulmonar (Lung Diseases, s.f.; MedlinePlus Enciclopedia, s.f.; Hansen-Flaschen & Bates, 2024). De todas ellas, el asma y la EPOC son consideradas las principales enfermedades respiratorias crónicas¹ (WHO, 2023), debido a su alta prevalencia y sus mayores implicancias socio-sanitarias y económicas. Ambas enfermedades se caracterizan por la obstrucción de las vías aéreas y comparten síntomas tales como tos, sibilancias y dificultad para respirar. Sin embargo, la obstrucción al flujo de aire en el asma es reversible pero no prevenible, mientras que en la EPOC es irreversible y prevenible (Brusasco, 2006).

En la EPOC, se restringe el intercambio de gases al afectar los bronquiolos. Además, se puede producir la destrucción de parte de los pulmones y la obstrucción de las vías respiratorias a causa de su estrechamiento o de secreciones (mucosidad). Esta enfermedad es más frecuente en adultos y es la tercera causa de muerte en el mundo. Por otro lado, el asma se caracteriza por la inflamación y estrechamiento de los bronquios en la vía aérea inferior, disminuyendo el paso del aire a los pulmones. Se estima que, en 2019, el asma afectó a más de 260 millones de personas y causó más de 460.000 muertes (Vos *et al.*, 2020). Es una enfermedad altamente prevalente, encontrándose dentro de las primeras diez causas de discapacidad, en varios países latinoamericanos (Arias *et al.*, 2018). Si bien el asma afecta a personas de todas las edades, presenta máxima incidencia en la infancia. Según el estudio ISAAC fase III del año 2015, realizado por el Ministerio de Salud de la Nación, en Argentina la prevalencia de asma en niños y adolescentes es de aproximadamente 15%, mientras que en los adultos es de 6%.

Dado que el asma y la EPOC no tienen cura, es muy importante el control de los síntomas mediante un adecuado esquema farmacoterapéutico para que el paciente cuente con una buena calidad de vida. Las vías de administración frecuentemente utilizadas en su tratamiento son la oral, inhalatoria, subcutánea o intravenosa. Entre ellas, se prefiere la vía inhalatoria, ya que los fármacos acceden de forma rápida al sitio de acción, permitiendo utilizar dosis más bajas, y se minimiza su distribución sistémica, reduciendo los efectos secundarios (Magramane *et al.*, 2019).

1.2. Administración de medicamentos por vía inhalatoria

La administración de medicamentos por vía inhalatoria se lleva a cabo en forma de aerosoles. El término “aerosol” se refiere a un sistema de partículas, líquidas o sólidas, cuyo diámetro es lo

¹ Según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades crónicas o no transmisibles son aquellas de larga duración y de progresión lenta (WHO, 2023).

suficientemente pequeño como para permanecer suspendido en el aire (Douafer *et al.*, 2020).

Los medicamentos para inhalar están constituidos por la formulación del fármaco (sólida o líquida) y su dispositivo de administración. Los principales sistemas formulación-dispositivo son: (a) formulaciones para nebulizar y nebulizadores, (b) inhaladores de polvo seco y (c) inhaladores de dosis medida presurizados.

Los nebulizadores transforman una formulación líquida en un aerosol, generando una fina neblina. En el mercado global se encuentran diversos modelos que difieren considerablemente en cuanto a su diseño, tecnología, interfaz, rendimiento, administración efectiva de fármacos y costo (Thomas & Pugalenti, 2022). Según el método de generación de partículas, los hay de tres tipos: nebulizadores jet, ultrasónicos y los vibrátiles “*mesh*” (Dhand *et al.*, 2018). Pueden ser utilizados por pacientes de todas las edades y permiten administrar fármacos de forma intermitente o continua. Sin embargo, debido a que la administración de cada dosis lleva mayor tiempo que con los inhaladores, a que los equipos requieren de energía para su funcionamiento y a que algunos de ellos aún no son portables, estos dispositivos suelen ser desplazados por otras alternativas.

Los inhaladores de polvo seco (IPS o DPI por sus siglas en inglés) consisten en una formulación en polvo que se administra por inspiración del paciente utilizando un dispositivo unidosis o multidosis. La resistencia del dispositivo y el flujo inspiratorio del paciente generan la energía turbulenta necesaria para la desaglomeración de las partículas del fármaco, el cual se deposita en las vías respiratorias predominantemente por impacto y en menor medida por sedimentación (Thomas & Pugalenti, 2022). En estos dispositivos, la eficiencia depende de que los pacientes inspiren rápidamente y alcancen una tasa de flujo inspiratorio lo suficientemente alta para dispersar el fármaco. Por ello, su uso se ha limitado a niños mayores de 6 años y adultos, capaces de generar un caudal superior a 30 L/min (Cole, 2000; Dhand *et al.*, 2018).

Los inhaladores de dosis medida presurizados (IDM o pMDI por sus siglas en inglés), son dispositivos portables que aerosolizan la formulación que contienen, con la asistencia de un excipiente propelente que forma parte de la misma (Gumani *et al.*, 2016). Los IDM requieren de la coordinación entre la activación del dispositivo y el comienzo de una inhalación lenta y profunda para optimizar la administración del fármaco. Esta coordinación puede ser difícil para algunos pacientes, en particular para niños y ancianos (Dhand *et al.*, 2018). Por esta razón, su uso se recomienda asociado a espaciadores y aerocámaras. Dado que el uso de IDM junto a aerocámaras es considerado un sistema con adecuado balance entre costo y eficacia (Brocklebank *et al.*, 2001; Dhuper *et al.*, 2011), es uno de los más utilizados en terapéutica.

En la Tabla 1.1 se resumen las principales ventajas y limitaciones de los mencionados sistemas. La elección del mejor dispositivo se realiza con un enfoque centrado en las necesidades, capacidades y preferencias del paciente y el grado de control de la enfermedad (Haughney *et al.*, 2010; Usmani, 2019; Cataldo *et al.*, 2022). Sin embargo, cabe aclarar que no todas las formulaciones están disponibles en las diferentes formas farmacéuticas

Tabla 1.1. Ventajas y desventajas de los diferentes sistemas para administración inhalatoria.

Formulaciones para usar con nebulizadores	IPS	IDM	IDM + VHC	
				
Ventajas	<p>No requiere de coordinación ni técnica respiratoria específica.</p> <p>Se pueden utilizar con pacientes a cualquier edad.</p> <p>Permite ajustar la dosis en forma más flexible.</p> <p>Algunos diseños son pequeños y portátiles.</p>	<p>De administración rápida.</p> <p>Compactos y portátiles.</p> <p>No requieren coordinación.</p> <p>No utilizan propelente.</p> <p>La dosis emitida es uniforme.</p>	<p>De administración rápida.</p> <p>Compactos y portátiles.</p> <p>No requiere preparación (listos para usar en una emergencia).</p>	<p>Menor depósito orofaríngeo.</p> <p>No requiere coordinación.</p> <p>Se puede utilizar para cualquier edad e incluso en pacientes ventilados o con traqueotomía.</p>
Desventajas	<p>Demandan mayor tiempo de preparación y administración.</p> <p>Costo de los equipos.</p> <p>Requieren energía y muchos diseños aún son voluminosos y poco portátiles.</p> <p>Rendimiento variable.</p>	<p>Requiere de flujo inspiratorio alto.</p> <p>No recomendado para niños pequeños.</p> <p>Los dispositivos unidos requieren de preparación del sistema.</p> <p>Alta sensibilidad a la humedad.</p>	<p>Requiere de alta coordinación entre actuación e inhalación.</p> <p>Presentan alta deposición orofaríngea.</p> <p>Poca flexibilidad para ajuste de dosis.</p> <p>En muchos diseños no se conoce el número de dosis remanentes.</p>	<p>Menor comodidad de transporte.</p> <p>Costo adicional.</p> <p>No todas son compatibles con todos los IDM.</p>

1.2.1. Diseño y desempeño aerodinámico de los inhaladores de dosis medida presurizados

Los IDMs son el método más comúnmente recetado para la administración de fármacos vía inhalatoria (Dolovich & Dhand, 2011). Representan aproximadamente el 80% del mercado mundial de dispositivos de administración inhalatoria, debido a su portabilidad, fiabilidad y relativo bajo costo (Douafer *et al.*, 2020). Existen varios fármacos disponibles en IDM, tales como salbutamol, beclometasona, budesonida, epinefrina, fluticasona, formoterol, entre otros (IC, 2021). La Figura 1.2 muestra una representación esquemática simplificada de un IDM típico. Estos dispositivos tienen varios componentes, cada uno de los cuales es importante para su correcto funcionamiento (Newman, 2005). Los tres elementos principales son: a) un cartucho presurizado o *canister*, que contiene el fármaco en suspensión o solución en un gas propelente, b) una válvula dosificadora que permite liberar en cada pulsación una dosis controlada del medicamento en aerosol, y c) un actuador plástico, en el cual se acopla el *canister*.

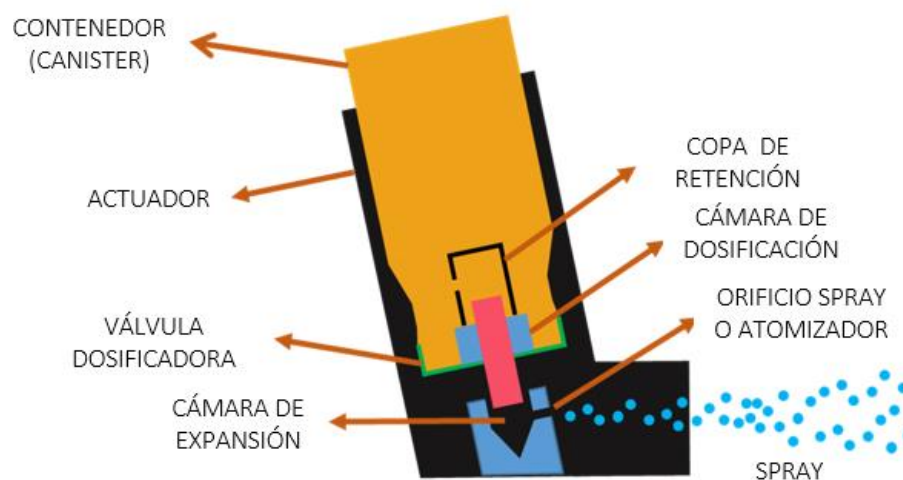


Figura 1.2. Representación esquemática del IDM.

El uso correcto de los inhaladores suele ser complejo. Para la preparación del IDM antes de su uso, se debe retirar la tapa del IDM, agitarlo y realizar al menos un disparo (actuación) al aire. De este modo, se asegura que la cámara dosificadora se llene con la cantidad correcta de fármaco. La técnica de uso correcta de estos dispositivos consiste en: 1) agitar el inhalador; 2) exhalar todo el aire hasta el fin de la respiración normal; 3) colocar el IDM en la boca, en posición vertical y con la boquilla en la parte inferior; 4) con la boca cerrada sobre el IDM, inhalar profunda y lentamente por la boca al mismo tiempo que se presiona el canister hasta el fondo del actuador; 5) aguantar la respiración entre 5 y 10 segundos; 6) exhalar lentamente. La mayoría de los pacientes presentan dificultades en su uso y reciben menos del 15% de la dosis. Sin embargo, aun usando la mejor técnica inhalatoria, es posible que los pulmones solo reciban una proporción significativamente más baja que la dosis emitida por el IDM debido a la calidad del aerosol y la fracción de fármaco que se deposita en la garganta por ingresar a alta velocidad (Garvey *et al.*, 2014).

1.2.2. Espaciadores o cámaras de retención con válvula

Los dispositivos médicos como los espaciadores y las cámaras de retención con válvula (VHC, por sus siglas en inglés) se desarrollaron para mejorar la técnica de uso de los IDM, optimizando la administración de medicamentos en las vías respiratorias inferiores y mitigando los principales efectos secundarios (Lavorini *et al.*, 2020; Manikkath, 2021). Además, al alejar al inhalador de la boca de la paciente, el uso de una aerocámara provee el tiempo y la distancia suficiente para la desaceleración del aerosol y la evaporación del propelente después de la actuación (Terzano, 2001). La desaceleración disminuye el impacto inercial de las partículas en la zona orofaríngea. Por su parte, la evaporación promueve la formación de pequeñas partículas de aerosol (1-5 micras) (Asmus *et al.*, 2004). Al mismo tiempo, las aerocámaras retienen selectivamente a las partículas más grandes de aerosol ($> 10 \mu\text{m}$) que de lo contrario se depositarían en las vías aéreas superiores. Entonces, el efecto neto de estos dispositivos es que aumenta la producción de aerosoles, con una mayor entrega de partículas de tamaño respirable a las vías respiratorias (Cole, 2000).

Si bien ambos dispositivos suelen ser llamados espaciadores de forma genérica y tienen una apariencia similar, son diferentes en cuanto a su diseño. Un espaciador es un tubo abierto que solamente aumenta la distancia entre el IDM y la boca del usuario. Dado que este dispositivo no suspende el fármaco en el aire, se requiere de cierta sincronización entre la activación del IDM y la inhalación. Por otra parte, las cámaras de retención con válvula o aerocámaras, poseen una válvula unidireccional que reduce considerablemente la necesidad de coordinación entre el accionamiento del IDM y la inspiración. De este modo, las aerocámaras permiten que las partículas permanezcan en suspensión un tiempo breve, lo cual permite al paciente inhalar el medicamento en varias respiraciones (Kofman, 2009; Schoessler & Winders, 2016).

En general, las aerocámaras son rígidas y tienen forma de tubo. Poseen una abertura en un extremo para acoplar el IDM y una boquilla en el otro extremo, ya sea para introducirse en la boca o para insertar una máscara facial (Figura 1.3).

La mayoría de las aerocámaras comerciales presentan un cuerpo de material plástico duro, realizado por moldeo por inyección. Entre los materiales utilizados se encuentran el acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), polipropileno, policarbonato, poliestireno, polietileno de alta densidad (HDPE), tereftalato de polibutileno (PBT), o combinaciones de los mismos (Snyder & Schmidt, 2008; Bender *et al.*, 2021). Los plásticos presentan una amplia gama de atributos deseables para su uso en estos dispositivos médicos, tales como la flexibilidad en diseño, peso ligero, transparencia y bajo costo de producción (Sastri, 2021). Sin embargo, estos dispositivos no conducen electricidad y, por lo tanto, son susceptibles a la acumulación de carga electrostática en su superficie interna. Esto genera una interacción entre las partículas del aerosol y las paredes internas, lo que disminuye la dosis emitida. Por ello, algunas de las VHC suelen tener un revestimiento interno antiestático para disipar la carga electrostática o también son realizadas en materiales metálicos como acero o

aluminio (Vincken *et al.*, 2018; Csonka *et al.*, 2021).

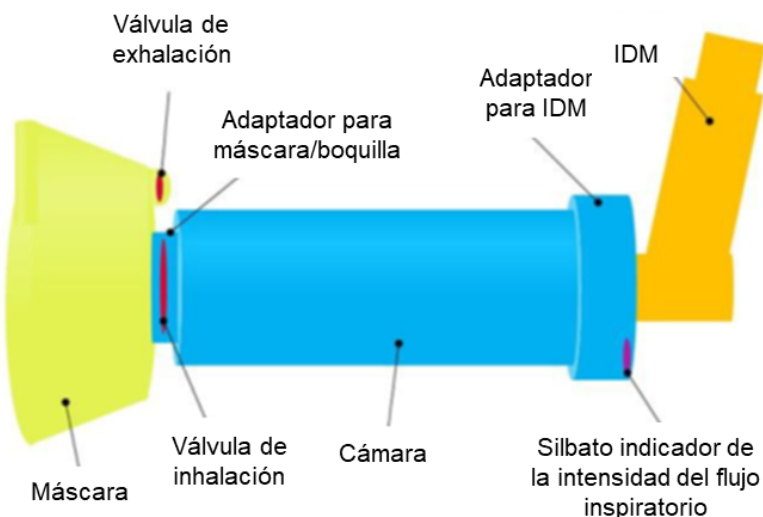


Figura 1.3. Esquema de una aerocámara acoplada a IDM y máscara facial.

Además, el diseño y la ubicación de la válvula afectan el volumen de aire que puede ser inhalado nuevamente, lo cual es especialmente crítico para su uso con bebés y niños pequeños (McIvor *et al.*, 2018). Las válvulas suelen ser la única parte móvil de un VHC y deben ofrecer una baja resistencia al flujo, por lo que están hechas de componentes flexibles, tales como silicona, elastómero termoplástico, caucho, monómero de etileno-propileno-dieno (EPDM) o elastómeros de berfluodela (FFKN) (Snyder & Schmidt, 2008).

1.2.3. Marco regulatorio

Se denomina dispositivo médico a todo producto para el cuidado de la salud destinado a ser utilizado en el diagnóstico, cuidado, tratamiento o prevención de una enfermedad, que no logra ninguno de sus propósitos primarios por acción química o por su metabolización. Dichos dispositivos se clasifican en clases (de I a IV), según el grado creciente de riesgo que representan individualmente y según su uso. En particular, las aerocámaras son dispositivos médicos de clase II. Esto se debe a que, si bien no son de soporte vital, deben cumplir con estándares de rendimiento como de precisión y reproducibilidad ya que su impacto en la eficacia y seguridad del medicamento administrado es crítico (MDCG, 2021; ANMAT, Disp. N° 1285/04).

1.3. Deposición de partículas en sistema respiratorio

La eficacia de la terapia inhalatoria depende de la administración de la dosis adecuada en el sitio blanco, así como de su distribución en los pulmones (Cole, 2000). La deposición de partículas en las vías respiratorias puede producirse por tres mecanismos: impactación inercial, sedimentación gravitatoria y difusión (movimiento browniano), como se observa en la Figura 1.4. El movimiento de las partículas y el mecanismo de depósito en el sistema respiratorio depende de dos tipos de

factores: a) los intrínsecos del aerosol y b) los inherentes al paciente. Entre los factores intrínsecos del aerosol se encuentran el tamaño, la forma y la densidad de las partículas, su velocidad de ingreso y el tipo de sistema de administración del aerosol utilizado. Por otra parte, los factores inherentes al paciente se asocian a la anatomía de los pulmones y los parámetros respiratorios, que pueden modificarse con la edad y el estado de salud del paciente.

1.3.1. Factores intrínsecos del aerosol

Los factores asociados al aerosol se relacionan con la cantidad y las características del aerosol a la salida del dispositivo de administración. Ambos factores dependen principalmente del tipo de formulación y su composición cuali-cuantitativa, del dispositivo médico que se utiliza para la aerosolización de la formulación y de la interfaz entre el dispositivo y el paciente (mascarilla o boquilla) (Cole, 2000).

A. Tamaño de las partículas

Dado que las partículas generalmente son irregulares y tienen diferentes densidades, el tamaño de partícula de un aerosol generalmente se estandariza mediante el cálculo de su diámetro aerodinámico, d_a . Este diámetro representa el tamaño físico de una esfera de densidad unitaria que se deposita a una velocidad igual a la de la partícula en cuestión. Para partículas aproximadamente esféricas, el diámetro aerodinámico se calcula como:

$$d_a = d_p \sqrt{\frac{\rho}{\rho_r}} \quad (1.1)$$

donde d_p es el diámetro de la partícula, ρ es la densidad de la partícula, y ρ_r es la densidad de referencia (Heyder & Svartengren, 2001).

En los aerosoles terapéuticos, el tamaño de partícula se expresa como diámetro aerodinámico medio en masa (MMAD) y la distribución de tamaños generalmente se representa por la desviación estándar geométrica (GSD), cuando el tamaño tiene una distribución logarítmica normal.

Tanto para los pacientes pediátricos como para los adultos, la propiedad física más importante de un aerosol para inhalación es el tamaño de partícula, ya que este es el principal factor para determinar su posibilidad de ingreso al sistema respiratorio y mecanismo de deposición en las vías aéreas. Las partículas mayores a 5 micras tienen mayor probabilidad de impactar por inercia en la zona orofaríngea y, por ende, pueden tragarse generando efectos adversos (Dhand *et al.*, 2018). Por otra parte, se considera que las partículas con un MMAD entre 1 y 5 micras se encuentran en el rango respirable y son las de mayor importancia, considerando efectos terapéuticos, ya que tienen la masa adecuada para atravesar las barreras respiratorias. Estas se depositan en las vías respiratorias inferiores y pueden alcanzar con mayor probabilidad el sitio de acción debido a la

sedimentación gravitacional y a la difusión (Kofman, 2009). Las partículas extrafinas, menores a 1 micra, pueden depositarse en el pulmón debido al movimiento browniano errático, pero tienen una mayor probabilidad de ser exhaladas sin alcanzar el sistema respiratorio (Thomas & Pugalenti, 2022). En particular, para las pequeñas vías respiratorias de los bebés se ha recomendado que partículas de 1 a 2 micras son las que pueden llegar en mayor proporción, dado el menor calibre de las vías aéreas inferiores (Kofman, 2009; Rangaraj *et al.*, 2019).

B. Velocidad de ingreso

La velocidad a la cual ingresan las partículas a la cavidad oral afecta el mecanismo y la región de deposición. Cuanto mayor es la velocidad de las partículas, mayor es la probabilidad de depósito en las vías aéreas superiores por impactación. Sin embargo, una inspiración lenta y profunda permite que partículas incluso mayores a 5 micras se depositen en las vías aéreas inferiores (Pirożyński, 2015).

1.3.2. Factores inherentes al paciente

A. Anatomía de los pulmones

En pacientes pediátricos, la zona orofaríngea más pequeña reduce la cantidad de aerosol que puede llegar a las vías respiratorias inferiores. Estudios *in vitro* con IDMs han demostrado que, mientras el 35% de la dosis nominal atraviesa la orofaringe de un adulto, solo el 15% lo hace en niños. Esta diferencia se debe, principalmente, al menor tamaño de las vías respiratorias de los niños, las cuales se ven más comprometidas por la inflamación y mucosidad (Bianco *et al.*, 2021). Además, y como se mencionó previamente, se debe tener en cuenta que los aerosoles con una mayor proporción de partículas finas pueden atravesar las vías respiratorias inferiores de los niños con mayor eficacia que los aerosoles con una distribución de tamaño de partículas respirables más grandes (Cole, 2000).

B. Parámetros respiratorios

En general, el depósito y la retención de las partículas son directamente proporcionales al volumen inhalado e inversamente proporcionales a la frecuencia respiratoria. Al aumentar el volumen de inhalación, se logra una mayor distribución de partículas en las regiones más profundas del pulmón, mientras que el aumento de la tasa de flujo de inhalación aumenta la deposición en las vías respiratorias de mayor tamaño por impacto inercial. Por lo tanto, la deposición óptima del aerosol ocurre con inhalaciones lentas y profundas, seguidas de una retención de la respiración antes de exhalar. Esta técnica aumenta la deposición de partículas por sedimentación y difusión, lo que resulta en una mayor eficacia del tratamiento (Newman, 1985).

Los flujos inspiratorios variables son problemáticos para los niños de cualquier edad, pero especialmente para los bebés que lloran, ya que el llanto puede resultar en una disminución del suministro de fármacos a los pulmones. Las partículas respirables depositadas en el pulmón

dependen de si el flujo inspiratorio es alto o bajo y también varía según el dispositivo de aerosol elegido. Los lactantes poseen un volumen tidal y flujo inspiratorio bajos, y una elevada frecuencia respiratoria (Cole, 2000).

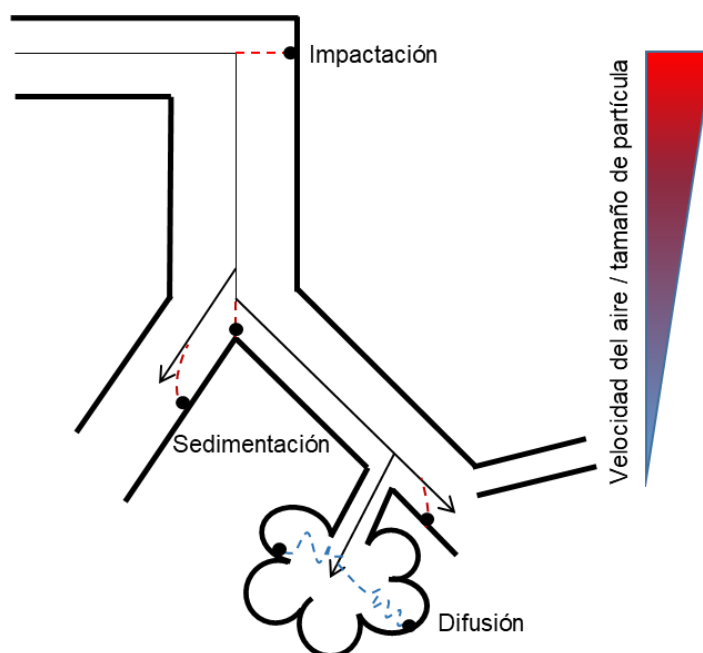


Figura 1.4. Esquema de los mecanismos de deposición de partículas.

1.4. Situación actual y proyección del mercado de aerocámaras y productos médicos

En términos de ingresos, el mercado mundial de aerocámaras y espaciadores para el asma se valoró en aproximadamente 1660 millones de dólares en el año 2023. Debido al aumento de la prevalencia de enfermedades respiratorias, se espera que siga su tendencia en aumento con una tasa de crecimiento anual de 5,5% (Faizullabhoy & Wani, 2024). Este mercado se encuentra diversificado en varias empresas que lo satisfacen, siendo las empresas líderes: Trudell Medical International, Pari GmbH, Medical Development International, Koninklijke Philips N.V., AstraZeneca y GlaxoSmithKline, entre otras (Coherent Market Insights, 2023; Kent, 2024).

En Argentina, la industria de equipamiento médico es estratégica para el cuidado de la salud, según lo define la Secretaría de Política Económica (Secretaría de Política Económica, 2022). Esta industria satisface una parte de la demanda local de insumos y equipos médicos y presenta una capacidad exportadora en crecimiento. En 2021, las exportaciones del sector alcanzaron los US\$ 81,8 millones, de los cuales aproximadamente el 50% correspondieron a equipamiento y productos para tratar enfermedades respiratorias (Secretaría de Política Económica, 2022). Entre las empresas nacionales que producen y comercializan aerocámaras destacan Patejim S.R.L., Silvestrin Fabris S.R.L. (Silfab) y Dadmedco S.A. (Aspen Salud).

En el mercado existe una gran diversidad de aerocámaras que se comercializan a nivel global. En

particular, en Argentina es posible encontrar 8 aerocámaras (de las cuales 2 son importadas) y 1 espaciador. La Figura 1.5 presenta un relevamiento de los diferentes dispositivos comercializados en el mercado nacional y un análisis comparativo de sus precios de venta al consumidor final, respecto a la de mayor valor.

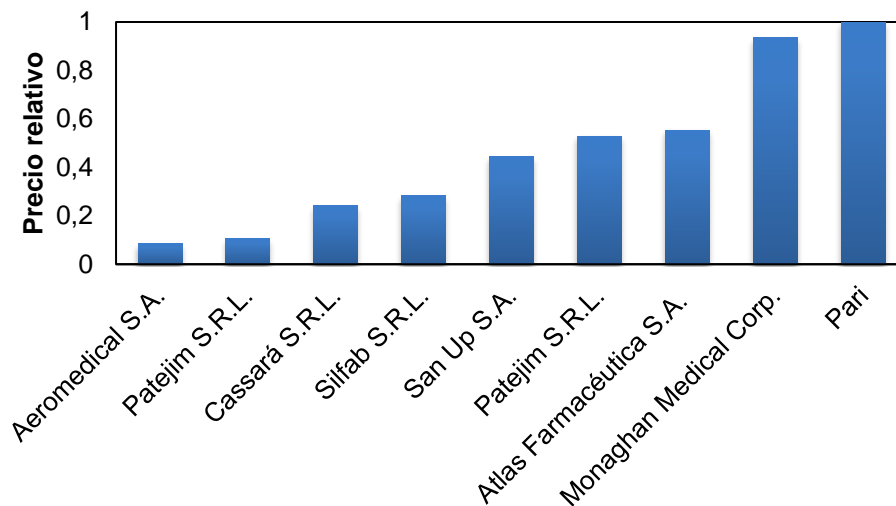


Figura 1.5. Costo relativo de las aerocámaras o espaciadores que se encuentran disponibles en el mercado nacional (producción propia).

1.5. Desafíos en administración de fármacos por vía inhalatoria

Si bien la administración de fármacos por vía inhalatoria mediante el sistema IDM-aerocámara es una forma efectiva de tratar enfermedades respiratorias, existen actualmente varios desafíos asociados con esta forma de administración. Algunos de ellos incluyen:

- Problemas de adherencia: la falta de adherencia a los tratamientos inhalados es un problema común a todas las formas farmacéuticas previamente presentadas. En particular, la falta de adherencia por parte de los pacientes con asma se estima entre 30% y 70% (Weinstein, 2013). Los motivos del bajo cumplimiento son variados e incluyen costo, efectos secundarios, edad, desconocimiento, olvido, miedo, llanto y aburrimiento, entre otros (Watt, 2003; Anderson, 2017).
- Dificultad en la técnica inhalatoria: como se mencionó anteriormente, la eficacia del fármaco inhalado puede verse afectada por la técnica de inhalación del paciente. Es importante que los pacientes reciban una formación adecuada sobre cómo usar el medicamento y la importancia de utilizar la aerocámara para maximizar la eficacia del tratamiento (Newman, 2014; McIvor *et al.*, 2018).
- Desarrollo de nuevos productos: por su complejidad técnica el desarrollo de nuevos dispositivos y formulaciones puede resultar costoso y llevar tiempo, lo que puede retrasar la introducción de nuevos tratamientos inhalados en el mercado (Moon *et al.*, 2019; Cazzola *et al.*, 2020).

- Contaminación microbiana: los dispositivos se pueden convertir en un caldo de cultivo para bacterias y hongos si no se limpian adecuadamente. La contaminación microbiana puede reducir la eficacia del tratamiento y, en casos extremos, provocar infecciones pulmonares (Borovina *et al.*, 2012). De hecho, se reportó la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* en algunos espaciadores y aerocámaras utilizados por pacientes pediátricos (Cohen *et al.*, 2005).
- Costo y accesibilidad: a pesar de que el uso de aerocámaras es esencial para el adecuado tratamiento de niños asmáticos que utilizan IDM, consideraciones como su costo y la falta de disponibilidad han limitado su uso, principalmente en los países en desarrollo.

Frente a estos desafíos, se han propuesto diferentes soluciones a lo largo del tiempo. Por ejemplo, respecto a la adherencia al tratamiento, se sabe que su cuantificación es difícil y normalmente solo se dispone de información proporcionada por el paciente o sus familiares (García, 2010). Sin embargo, estudios realizados en poblaciones de pacientes asmáticos han demostrado que en general la adherencia a los tratamientos es menor a la reportada por ambos (Bender *et al.*, 2007). Con el objetivo de monitorear y mejorar la adherencia al tratamiento, se han incorporado innovaciones tecnológicas con recordatorios, tales como mensajes de texto, aplicaciones y dispositivos de control electrónico (Anderson, 2017; Ramsey *et al.*, 2020).

Además, existe una creencia generalizada de que las inhalaciones profundas realizadas durante el llanto o grito producen una mayor inhalación de fármaco, sin embargo, la deposición pulmonar disminuye notablemente (Chaney *et al.*, 2004). Por estas razones, se desprende la necesidad de contar con dispositivos médicos que tiendan a mejorar la adherencia en cada paciente.

En relación a la prevención de la contaminación, se indica el lavado frecuente de las aerocámaras, a mano y luego de haberlo desarmado, tarea que suele no ser sencilla debido al diseño de algunos dispositivos (e.g. con partes no desmontables o frágiles). Además, se recomienda no compartir el dispositivo con otros pacientes y reemplazarlo con cierta periodicidad (Vincken *et al.*, 2018).

Con respecto a la accesibilidad, a lo largo del tiempo se han desarrollado espaciadores a partir de botellas de plástico, vasos de papel o de espuma de poliestireno, rollos de papel y bolsas de plástico. De este modo se obtienen dispositivos a un bajo costo con materiales y diseños alternativos (Zar *et al.*, 2002, 2007; Sanders & Bruin, 2015). Por su diseño altamente artesanal y casero, que no deriva de la industria de dispositivos médicos, estos espaciadores alternativos son de baja tecnología y no se caracterizan antes del uso según los estándares de calidad que se requieren para los dispositivos médicos comerciales habituales. Algunos estudios previos han demostrado que el uso de estos dispositivos tiene cierta eficacia clínica. Sin embargo, las pautas médicas y el uso de dispositivos aprobados deben seguirse siempre que sea posible. Además, en muy pocos casos se han combinado estos espaciadores caseros con válvulas inhalatorias (Chaicomng *et al.*, 2021).

1.6. Innovación en el diseño de aerocámaras

Actualmente, uno de los principales retos en el tratamiento del asma consiste en mejorar el cumplimiento terapéutico de los pacientes, especialmente de niños y jóvenes (Separ, 2017). En este sentido, las aerocámaras presentan oportunidades de mejora en cuanto a su diseño estético y funcional.

Cabe destacar que algunas aerocámaras se diseñan con el objetivo de brindar al usuario una indicación de que la técnica inhalatoria es correcta: a) se fabrican de un material plástico transparente tal que permiten ver, durante la inhalación, la pluma del aerosol a medida que se libera del IDM; b) poseen un indicador visual como una válvula adicional que se mueve con la inhalación y permite saber que se está respirando correctamente, a la vez de que permite contar las inspiraciones del paciente y/o c) poseen un silbato que emite un sonido cuando se ha realizado una inhalación incorrecta (Mitchell *et al.*, 2008; Nikader *et al.*, 2014; Dissanayake & Suggett, 2018).

Con respecto al uso de aerocámaras, al presente se reconoce que la misma debe ser compacta y fácil de usar y transportar, para que los pacientes lo puedan llevar cómodamente y utilizar su inhalador estén donde estén (la escuela, el club, etc.). Para uso pediátrico, también existe una tendencia a mejorar aspectos estéticos de las aerocámaras, como es el caso de la Aerochamber Plus Flow-Vu que presenta las indicaciones de uso a través de dibujos de animales. Otras aerocámaras presentan superficies coloreadas a diferencia de las clásicas transparentes. Sin embargo, estos son simplemente adaptaciones de las aerocámaras diseñadas originalmente para adultos.

En otros casos, se han realizado modificaciones con el objetivo de hacer de las aerocámaras un dispositivo más atractivo para los niños, de modo tal de mejorar la experiencia de uso del dispositivo. Por ejemplo, se han diseñado accesorios que mejoran la experiencia de uso de los niños tal como puede ser una cubierta de tela extraíble con juguetes adheridos que sirven como objetos de distracción mientras se administra el medicamento a través de la aerocámara (Hine, 2004). Otras modificaciones que se han realizado es el agregado de un juego electrónico interactivo para niños asmáticos de 2 a 7 años. Dicho dispositivo se conecta mediante un sensor a la salida de la válvula de la aerocámara y se traducen los patrones de respiración en efectos visibles en los dibujos animados de la pantalla (Aslam *et al.*, 2016).

También se ha estudiado la posibilidad o no de que las partes sean desmontables, así como diferentes tamaños y geometrías. En particular, la aerocámara Aerospacer Premium presenta un diseño diferenciado, ya que cuenta con una sección de porta válvula encastrable que permite separar y limpiar con mayor facilidad la válvula (Patejim S.R.L., 2021).

En otros casos, se han realizado modificaciones para su traslado. Por ejemplo, se han diseñado espaciadores plegables, los cuales resultan pequeños y portátiles (Watson, 2012). Por otro lado,

Asmuin & Mohammad (2021) han simulado un espaciador desechable comercial (DispoZABLE) con modificaciones en su geometría. Además, en 2021 ha salido al mercado la aerocámara 2 en 1 Aerochamber2Go. Este dispositivo es una cámara compacta de geometría cilíndrica elíptica de apertura pivotante y, a la vez, un estuche protector para el IDM (Bender *et al.*, 2021). Por sus características de diseño, tiene la limitante de que no puede utilizarse con los IDM de orificio redondeado (e.g. Airomir, Qvar or Alvesco) (Trudell Medical International, s.f.).

Otras intervenciones más radicales sobre el cuerpo de la aerocámara se observan por ejemplo en Hipochamber, Watchaler o Funhaler (Figura 1.5).



Figura 1.6. Aerocámaras Hipochamber, Watchaler y Funhaler (de izquierda a derecha).

Esta gran diversidad de diseños, que en algunos casos han llegado a la etapa de aprobación regulatoria, complejiza la elección del mejor dispositivo por parte de médicos, pacientes y cuidadores. Recientemente se ha estudiado que el cambio del tipo de aerocámara que utiliza un paciente puede incidir en la dosis liberada y como consecuencia en la eficacia del tratamiento farmacoterapéutico (Ojanperä *et al.*, 2024). Por lo tanto, es de gran importancia comprender las principales características de estos dispositivos para optimizar su diseño y, de ese modo, mejorar su eficiencia.

1.6.1. Definición del problema

El énfasis en el diseño del dispositivo médico centrado en el paciente representa una tendencia crucial para mejorar los tratamientos que requieren aerocámaras (US Food and Drug Administration, 2016). Este enfoque busca optimizar tanto la experiencia del paciente como los resultados terapéuticos en la administración de aerosoles presurizados. Dentro de este contexto, algunos aspectos de diseño son críticos para la seguridad del paciente, como la performance aerodinámica y la prevención de la contaminación microbiana.

Para optimizar la entrega de aerosoles presurizados a los pacientes, es esencial identificar los parámetros de diseño involucrados en la performance aerodinámica. La gran diversidad de diseños complejiza la elección del mejor dispositivo por parte de médicos, pacientes y cuidadores. A esto se suma que se ha demostrado que modificar el tipo de aerocámara empleada por el paciente puede influir en la cantidad de fármaco administrado y, por ende, en la efectividad del tratamiento (Ojanperä *et al.*, 2024). Específicamente en Argentina, no existen estudios que validen la performance

aerodinámica de las aerocámaras nacionales. Además, a nivel internacional, aun cuando se encuentran contribuciones interesantes en términos de diseño funcional (e.g., eficiencia, traslado, desarme), no hay antecedentes de que estas mejoras se realicen de manera integrada.

En el contexto presentado, en esta tesis se estudiará la relación entre las características de diseño y el desempeño aerodinámico de las aerocámaras bajo un enfoque metodológico teórico-experimental, identificando e integrando posibles mejoras en un prototipo de fácil limpieza.

1.7. Objetivo de la tesis

Dadas las ventajas de la administración de fármacos vía pulmonar y la utilidad terapéutica de las aerocámaras para el tratamiento de enfermedades respiratorias en pacientes pediátricos, el objetivo global de esta tesis es comprender el funcionamiento y las variables clave en el diseño de aerocámaras para la administración de aerosoles inhalables, con el fin de optimizar su eficacia y maximizar la llegada de fármaco al sistema respiratorio y mejorar la experiencia de uso fundamentalmente en términos de facilidad en su mantenimiento.

Por su parte, los objetivos específicos planteados son:

- Desarrollar un modelo matemático para predecir las condiciones de salida del aerosol emitido por un inhalador de dosis medida.
- Disponer de un modelo computacional validado del flujo y deposición de aerosoles emitidos por inhaladores de dosis medida dentro de aerocámaras.
- Comprender cómo se comportan las partículas en términos de movimiento y distribución dentro de la aerocámara.
- Conocer la performance aerodinámica de las aerocámaras disponibles en el mercado nacional.
- Explorar la influencia del diseño de la aerocámara sobre la fracción de fármaco que abandona la aerocámara.
- Identificar los aspectos de diseño de las aerocámaras que maximicen la performance aerodinámica y simplifiquen la limpieza de estos dispositivos médicos.

En función de estos objetivos, la investigación abarca el desarrollo y análisis de aerocámaras para mejorar la administración de medicamentos inhalables. Se establece una metodología para evaluar la eficacia de inhaladores y aerocámaras. Se desarrolla y valida un modelo matemático para predecir la distribución de tamaño de partículas, complementado con simulaciones CFD para analizar el flujo de aire y partículas. Además, se evalúan aerocámaras comerciales y se diseña un prototipo modular con un enfoque en la mejora aerodinámica y facilidad de uso. Finalmente, se sintetizan los resultados y se proponen futuras líneas de investigación.

1.8. Bibliografía

- Anderson, W. C. (2017). Incorporating technology to advance asthma controller adherence. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 17(2), 153-159.
- ANMAT. Clasificación de productos médicos, Disp. N° 1285/04.
- Arias, S. J., Neffen, H., Bossio, J. C., Calabrese, C. A., Videla, A. J., Armando, G. A., & Antó, J. M. (2018). Prevalencia y características clínicas del asma en adultos jóvenes en zonas urbanas de Argentina. *Archivos de Bronconeumología*, 54(3), 134-139.
- Aslam, T. M., Shakir, S., & Murray, C. (2016). Feasibility study of interactive game technologies to improve experience with inhaler spacer devices in young children. *Pulmonary Therapy*, 2(2), 189-197.
- Asmuin, N. Z., & Mohammad, M. H. A. (2021). Flow Characteristics of New Disposable Inhaler Spacer at Different Geometry. *Journal of Complex Flow*, 3(1), 7-14.
- Asmus, M. J., Liang, J., Coowanitwong, I., & Hochhaus, G. (2004). In vitro performance characteristics of valved holding chamber and spacer devices with a fluticasone metered-dose inhaler. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 24(2), 159-166.
- Bender, S., Meyer, A. & Nutall, M (2021). U.S. Patent Application No. 16/932,237.
- Bianco, F., Salomone, F., Milesi, I., Murgia, X., Bonelli, S., Pasini, E., ... & Pillow, J. (2021). Aerosol drug delivery to spontaneously-breathing preterm neonates: lessons learned. *Respiratory Research*, 22, 1-31.
- Borovina, L. R., Tremellen, K. E., Walker, M. P., Hawley, T. M., Horgan, A. R., Grant, G. D., & King, M. A. (2012). The microbial contamination of pressurized metered-dose inhalers anonymously sourced from the South-East Queensland Australia community population. *International Journal of Pharmacy Practice*, 20(2), 129-133.
- Brocklebank, D., Wright, J., & Cates, C. (2001). Systematic review of clinical effectiveness of pressurized metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma. *Bmj*, 323(7318), 896.
- Brusasco, V. (2006). Reducing cholinergic constriction: the major reversible mechanism in COPD. *European Respiratory Review*, 15(99), 32-36.
- Cataldo, D., Hanon, S., Peche, R. V., Schuermans, D. J., Degryse, J. M., De Wulf, I. A., ... & Derom, E. (2022). How to choose the right inhaler using a patient-centric approach? *Advances in therapy*, 39(3), 1149-1163.
- Cazzola, M., Cavalli, F., Usmani, O. S., & Rogliani, P. (2020). Advances in pulmonary drug delivery devices for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert opinion on drug delivery*, 17(5), 635-646.
- Chaicoming, K., Preutthipan, A., Adirekittikun, A., & Nugboon, M. (2021). Homemade valved holding chambers for children with airway hyperresponsiveness: A randomized crossover trial. *Pediatric Pulmonology*, 56(1), 49-56.
- Chaney, G., Clements, B., Landau, L., Bulsara, M., & Watt, P. (2004). A new asthma spacer device to improve compliance in children: a pilot study. *Respirology*, 9(4), 499-506.
- Cohen HA, Cohen Z, Pomeranz AS, Czitron B, Kahan E. Bacterial contamination of spacer devices used by asthmatic children. *J Asthma*. 2005 Apr;42(3):169-72. PMID: 15962872.
- Coherent Market Insight (2023). Asthma Spacers Market Size, Trends and Forecast to 2030. Disponible en: <https://www.coherentmarketinsights.com/market-insight/asthma-spacers-market-3020>. Último acceso el 1 de julio de 2024.
- Cole, C. H. (2000). Special problems in aerosol delivery: neonatal and pediatric considerations. *Respiratory Care*, 45(6), 646-651.
- Csonka, P., Tapiainen, T., Mäkelä, M. J., & Lehtimäki, L. (2021). Optimal administration of bronchodilators with valved holding chambers in preschool children: a review of literature. *European journal of pediatrics*, 180, 3101-3109.

- Dhand, R., Cavanaugh, T., & Skolnik, N. (2018). Considerations for optimal inhaler device selection in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Family Practice*, 67(2), S19-S19.
- Dhuper, S., Chandra, A., Ahmed, A., Bista, S., Moghekar, A., Verma, R., ... & Choksi, S. (2011). Efficacy and cost comparisons of bronchodilator administration between metered dose inhalers with disposable spacers and nebulizers for acute asthma treatment. *The Journal of emergency medicine*, 40(3), 247-255.
- Dissanayake, S., & Suggett, J. (2018). A review of the in vitro and in vivo valved holding chamber (VHC) literature with a focus on the AeroChamber Plus Flow-Vu Anti-static VHC. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 12, 1753465817751346.
- Dolovich, M. B., & Dhand, R. (2011). Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *The Lancet*, 377(9770), 1032-1045.
- Douafer, H., Andrieu, V., & Brunel, J. M. (2020). Scope and limitations on aerosol drug delivery for the treatment of infectious respiratory diseases. *Journal of Controlled Release*, 325, 276-292.
- Faizullabhoy, M., & Wani, G. (2024). Asthma Spacers Market - By product type (AeroChamber, OptiChamber, Volumatic, Inspirease), by distribution channel (Retail pharmacies, hospital pharmacies, online pharmacies) – Global forecast 2024 – 2032. En Global Market Insights Inc. Disponible en: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/asthma-spacers-market>. Último acceso el 1 de julio de 2024.
- García, M. (2010). Factores determinantes del éxito de la terapia con inhaladores de dosis medida en niños. *Neumología Pediátrica*, 5, 100-103.
- Garvey C, F. N. P., Bonnie Fahy, R. N., Suzanne Lareau, R. N., & Braman, S. (2014). Using your metered dose inhaler (MDI). *American journal of respiratory and critical care medicine*, 190(8), P5.
- Gumani, D., Newmarch, W., Puopolo, A., & Casserly, B. (2016). Inhaler technology. *International Journal of Respiratory and Pulmonary Medicine*, 3, 064.
- Hansen-Flaschen, J., & Bates, D. V. (2024, 10 febrero). Respiratory disease | Definition, Causes, & Major Types. Encyclopedia Britannica. Disponible en: <https://www.britannica.com/science/respiratory-disease>. Último acceso el 1 de julio de 2024.
- Haughney, J., Price, D., Barnes, N. C., Virchow, J. C., Roche, N., & Chrystyn, H. (2010). Choosing inhaler devices for people with asthma: current knowledge and outstanding research needs. *Respiratory medicine*, 104(9), 1237-1245.
- Heyder, J. O. A. C. H. I. M., & Svartengren, M. U. (2001). Basic principles of particle behavior in the human respiratory tract. *Lung biology in Health and Disease*, 162, 21-46.
- Hine, S. (2004). UK, Patente GB 2 394 673 A, Inhaler spacer device with attached toy.
- IC, F. (2021). Market characterization of the US metered dose Inhaler industry.
- Jia, S., Zhang, Q., Yang, L., Sarkar, S., Krishnan, P., Mao, J., ... & Chen, W. (2021). Deposition of ambient particles in the human respiratory system based on single particle analysis: A case study in the Pearl River Delta, China. *Environmental Pollution*, 283, 117056.
- Kent, J. (2024, 16 mayo). Valved Holding Chamber Market Size 2021 to 2023. Verified Market Reports® | Get Market Analysis and Research Reports. Disponible en: <https://www.verifiedmarketreports.com/product/valved-holding-chamber-market/>. Último acceso el 1 de julio de 2024.
- Kofman, C. D. (2009). Aerosolterapia. *Revista del Hospital de Niños Buenos Aires*, volumen 51, N° 232.
- Lavorini, F., Barreto, C., van Boven, J. F., Carroll, W., Conway, J., Costello, R. W., ... & Usmani, O. S. (2020). Spacers and valved holding chambers—the risk of switching to different chambers. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(5), 1569-1573.
- Lung diseases. (s. f.). National Institute of Environmental Health Sciences. Disponible en: <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/conditions/lung-disease>. Último acceso el 1 de julio de 2024.
- Magramane, S., Pápay, Z., Turbucz, B., & Antal, I. (2019). Formulation and characterization of pulmonary drug delivery systems. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 89(2), 63-83.

- Manikkath, J. (2021). Innovations in drug-device combinations for delivering medication to the airways. *Airway*, 4(1), 13-20.
- Mclvor, R. A., Devlin, H. M., & Kaplan, A. (2018). Optimizing the delivery of inhaled medication for respiratory patients: the role of valved holding chambers. *Canadian respiratory journal*, 2018.
- MDCG, Medical Device Coordination Group. (2021). Guidance on classification of medical devices. MDCG, 24, 2021-10.
- MedlinePlus enciclopedia médica. (s. f.). Enfermedad pulmonar. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000066.htm>. Último acceso el 30 de junio de 2024.
- Mitchell, J., Avvakoumova, V., Mackay, H., Ali, R., & Nagel, M. A Visual Indicator for Inhalation from a Valved Holding Chamber (VHC) is an Important Attribute when Delivering Inhaled Medication to Infants. *Conference: Drug Delivery to the Lungs-19*, At: pp. 22-25, Volume: 2.
- Moon, C., Smyth, H. D., Watts, A. B., & Williams III, R. O. (2019). Delivery technologies for orally inhaled products: an update. *AAPS PharmSciTech*, 20(3), 117.
- Newman, S. P. (1985). Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest*, 88(2), 152S-160S.
- Newman, S. P. (2005). Principles of metered-dose inhaler design. *Respiratory care*, 50(9), 1177-1190.
- Newman, S. (2014). Improving inhaler technique, adherence to therapy and the precision of dosing: major challenges for pulmonary drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*, 11(3), 365-378.
- Nikander, K., Nicholls, C., Denyer, J., & Pritchard, J. (2014). The evolution of spacers and valved holding chambers. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 27(S1), S-4.
- Ojanperä, L., Lehtimäki, L., Kelemen, B., & Csonka, P. (2024). Salbutamol delivery in small children: Effect of valved holding chamber and breathing patterns. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 12(2), 509-511.
- Oliveira, R. F. (2016). Study and Development of a Holding Chamber for Inhalation (Doctoral dissertation, Universidade do Minho (Portugal)).
- Patejim S.R.L. (2021). Patente de Invención AR111714B1.
- Pirożyński, M. (2015). Inhalatory delirium—the way out. *Paediatrics and Family Medicine*, 11(4), 391.
- Ramsey, R. R., Plevinsky, J. M., Kollin, S. R., Gibler, R. C., Guilbert, T. W., & Hommel, K. A. (2020). Systematic review of digital interventions for pediatric asthma management. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(4), 1284-1293.
- Rangaraj, N., Pailla, S. R., & Sampathi, S. (2019). Insight into pulmonary drug delivery: Mechanism of drug deposition to device characterization and regulatory requirements. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 54, 1-21.
- Sanders, M., & Bruin, R. (2015). A rationale for going back to the future: use of disposable spacers for pressurised metered dose inhalers. *Pulmonary medicine*, 2015.
- Sastri, V. R. (2021). Plastics in medical devices: properties, requirements, and applications. William Andrew.
- Schoessler, S., & Winders, T. (2016). Enhancing asthma medication delivery: Spacers and valved holding chambers. *NASN School Nurse*, 31(4), 200-201.
- Secretaría de Política Económica (2022). Ministerio de Economía Argentina. Informes de cadena de valor. Equipamiento médico. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/equipamiento_medico-2022_-_version_web.pdf. Último acceso el 1 de julio de 2024.
- Separ, 2017. Los 12 Retos Respiratorios del 2017. Reto 04: Asma: autocuidado del paciente, valor en alza. Disponible en www.separcontenidos.es.
- Snyder, S. B., & Schmidt, J. N. (2008). U.S. Patent No. 7,360,537. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

- Terzano, C. (2001). Pressurized metered dose inhalers and add-on devices. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 14(5), 351-366.
- Thomas, B., & Pugalenti, A. (2022). Currently available inhaled therapies in asthma and advances in drug delivery and devices. *Indian journal of pediatrics*, 89(4), 387-394.
- Tortora, G. J., Derrickson, B., Tzal, K., de los Ángeles Gutiérrez, M., & Klajn, D. (2002). Principios de anatomía y fisiología (Vol. 7). OXFORD University press.
- Trudell Medical International (s.f.). Disponible en: <https://aerochamber.com/>. Último acceso el 1 de julio de 2024.
- US Food and Drug Administration. (2016). Applying human factors and usability engineering to medical devices: guidance for industry and Food and Drug Administration staff. Rockville, MD: US Food and Drug Administration.
- Usmani, O. S. (2019). Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Therapeutics and clinical risk management*, 461-472.
- Vincken, W., Levy, M. L., Scullion, J., Usmani, O. S., Dekhuijzen, P. R., & Corrigan, C. J. (2018). Spacer devices for inhaled therapy: why use them, and how? *ERJ open research*, 4(2).
- Vos, T., Lim, S. S., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., ... & Bhutta, Z. A. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10258), 1204-1222.
- Watt, P. M., Clements, B., Devadason, S. G., & Chaney, G. M. (2003). Funhaler spacer: improving adherence without compromising delivery. *Archives of disease in childhood*, 88(7), 579-581.
- Weinstein, A. G. (2013). Asthma adherence management for the clinician. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 1(2), 123-128.
- World Health Organization: WHO. (2023, 16 septiembre). Enfermedades no transmisibles. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. Último acceso el 1 de julio de 2024.
- Zar, H. J., Asmus, M. J., & Weinberg, E. G. (2002). A 500-ml plastic bottle: An effective spacer for children with asthma. *Pediatric allergy and immunology*, 13(3), 217-222.

*La necesidad más profunda
del ser humano
es encontrar sentido en su vida
Carl Jung.*

Capítulo 2.

Materiales y Métodos

Capítulo 2 - Materiales y métodos

2.1. Materiales

A continuación, se listan todos los materiales utilizados para los distintos ensayos experimentales de la presente tesis:

- Salbutamol sulfato con una pureza de 100,4% p/p (Parafarm, Buenos Aires, Argentina).
- IDM conteniendo 100 µg/dosis de salbutamol (200 dosis, Ventolin, lote: WYGM, GlaxoSmithKline, Aranda de Duero, España).
- Ácido clorhídrico (1 N, Anedra, Buenos Aires, Argentina)
- Acetonitrilo grado HPLC (Carlo Erba, Val-de-Reuil, Francia).
- Ácido fosfórico (85% peso, Sigma-Aldrich, St. Louis, Estados Unidos).
- Filtros para NGI de fibra de vidrio tipo A/E (1 µm, 47mm, Pall Corporation, Mexico).
- Filtros para DUSA de fibra de vidrio (25 mm, Copley Scientific, Nottingham, Reino Unido).
- Etanol (99%, Anedra, Buenos Aires, Argentina).
- Polisorbato 80 (Parafarm, Buenos Aires, Argentina).
- Agua tridestilada (Allchemistry, Bahía Blanca, Argentina).
- Detergente (Magistral, P&G, Buenos Aires, Argentina).
- Filamento de ácido poliláctico (PLA, 1,75 mm de diámetro, Grilon3, Buenos Aires, Argentina)
- Tubo de acrílico de 50 x 3 x 2500 mm (Moreno Vitale, Bahía Blanca, Argentina).
- Film de poliolefinas y ceras de parafina (Parafilm® M, Bemis Company, Birmingham, UK).

Para el estudio se seleccionaron diferentes aerocámaras disponibles para uso terapéutico en el mercado nacional. Todas ellas de material plástico y con válvula de silicona. En la Tabla 2.1 se presenta información más detallada de cada una y en la Figura 2.1 se muestra la forma de cada dispositivo junto con su válvula inspiratoria. Las válvulas de las aerocámaras están formadas por dos componentes: una parte rígida, denominada asiento de válvula (en inglés, *valve seat*), que contiene los orificios o aberturas (en inglés, *valve openings*) que permiten el paso de aire y aerosol, y una parte flexible, que son las aletas (en inglés, *flaps*). Las *flaps* bloquean los orificios cuando no hay flujo inspiratorio, se abren permitiendo el paso de flujo durante la inhalación, y se cierran nuevamente durante la exhalación. La mayoría de los dispositivos presentan un diseño de asiento de válvula plano, tipo triangular, de 6 u 8 aberturas con su *flap* diafragmática (Figuras 2.1a, 2.1b y 2.1c). Por otro lado, las aerocámaras AP y AH presentan también aberturas triangulares, pero con un diseño de asiento de válvula del tipo cono truncado (Figuras 2.1d y 2.1e). Además, la aerocámara

denominada AP es la única que presenta un cuerpo ligeramente cónico, siendo las demás cilíndricas. Por su parte, la aerocámara denominada ACP (Figura 2.1f), presenta una válvula cuya estructura rígida tiene una semiesfera o deflector de flujo frente al cuerpo del dispositivo y una aleta anular (en inglés, *annular flap*). Esta última es considerada de referencia por algunas autoridades regulatorias como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés). Esto se debe a que se trata de un dispositivo médico ya aprobado y con eficacia comprobada en el mercado estadounidense. Por ello, para la aprobación de nuevas aerocámaras se debe demostrar su equivalencia sustancial con esta aerocámara de referencia mediante una solicitud 510(k).

Tabla 2.1. Tabla informativa de las aerocámaras analizadas en la tesis.

Denominación	A	AK	SC	AP	AH	ACP
Lote/s*	170701	20T-123	AC-164 AC-167 AC-178 AC-179	563	581	221010
Origen	Argentina	Argentina	Argentina	Argentina	Argentina	Canadá
Figura	2.1a	2.1b	2.1c	2.1d	2.1e	2.1f
Recubrimiento antiestático*	Si	No	Si	Si	Si	Si
Volumen (mL)**	150	185	150	215	165	140

* Dato obtenido del envase y/o prospecto de la aerocámara.

** Dato medido.



Figura 2. 1. Representación de la forma de las aerocámaras: a) A, AK, SC, AH, ACP; b) AP.

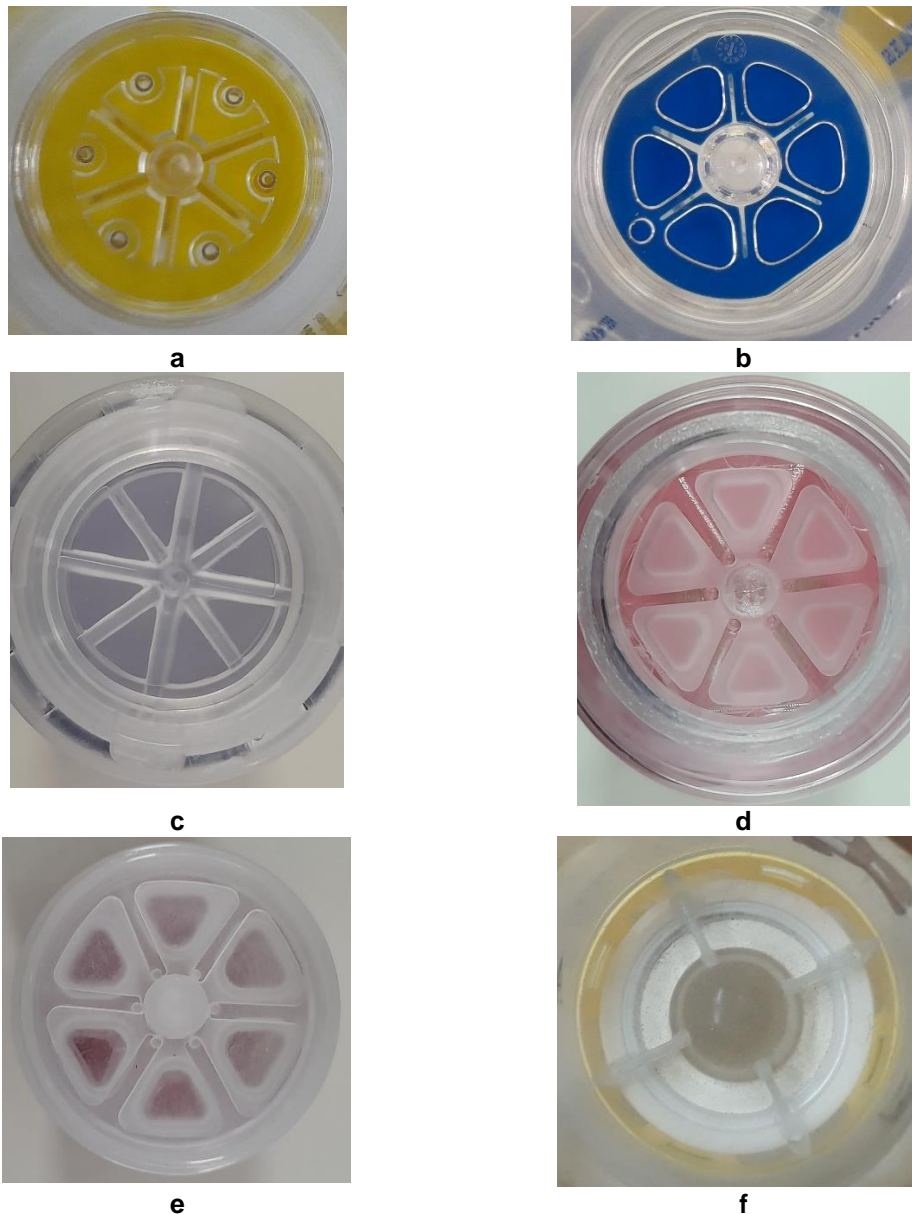


Figura 2. 2. Imágenes de las válvulas de las aerocámaras analizadas: a) A; b) AK; c) SC; d) AP; e) AH; f) ACP.

2.2. Métodos

A continuación, se describe la metodología utilizada en la presente tesis para evaluar la performance del inhalador de dosis medida, tanto de forma individual como en combinación con las diferentes aerocámaras seleccionadas.

2.2.1. Fabricación de prototipos

Dado que las aerocámaras comerciales están fabricadas con diferentes materiales y presentan volúmenes variados, se buscó independizarse de estos factores durante el análisis de los dispositivos y tener la flexibilidad de explorar cambios en el diseño. Por ello, se realizaron prototipos de VHC con tubos de acrílico con un espesor de 3 mm, mientras que mediante impresión 3D se realizaron réplicas simplificadas de la estructura rígida de las válvulas, el adaptador de IDM y la

boquilla.

Si bien existen diversas tecnologías de impresión 3D, la extrusión de material (en inglés, *Material Extrusion*) es la más utilizada. El proceso conocido indistintamente como Modelado por Deposición Fundida (FDM, en inglés *Fused deposition Modeling*) o Fabricación con Filamento Fundido (FFF, en inglés *Fused Filament Fabrication*) suele considerarse el método de fabricación aditiva más básico y accesible. En esta técnica, el extrusor es el responsable de desplazar de manera uniforme y consistente el filamento de material termoplástico desde el alimentador, ubicado en el extremo frío. En el interior del extrusor se encuentra el *hot-end*, el cual se encarga de calentar y fundir el filamento antes de depositarlo a través de una boquilla caliente (en el extremo caliente) en una estructura de soporte o base, donde el filamento se enfría y solidifica. Una vez depositada la primera capa, el proceso vuelve a realizarse depositando una nueva capa sobre la anterior hasta que la estructura de la pieza queda conformada (Figura 2.3a).

Para esta tesis, la impresión se realizó en una impresora 3D-FDM tipo Prusa i3 modelo Hephestos con *hot-end* E3D v6, la cual fue armada en PLAPIQUI (Figura 2.3b). Dicho modelo fue diseñado y desarrollado por el Departamento de Innovación y Robótica de Bq (RepRap, s.f.).

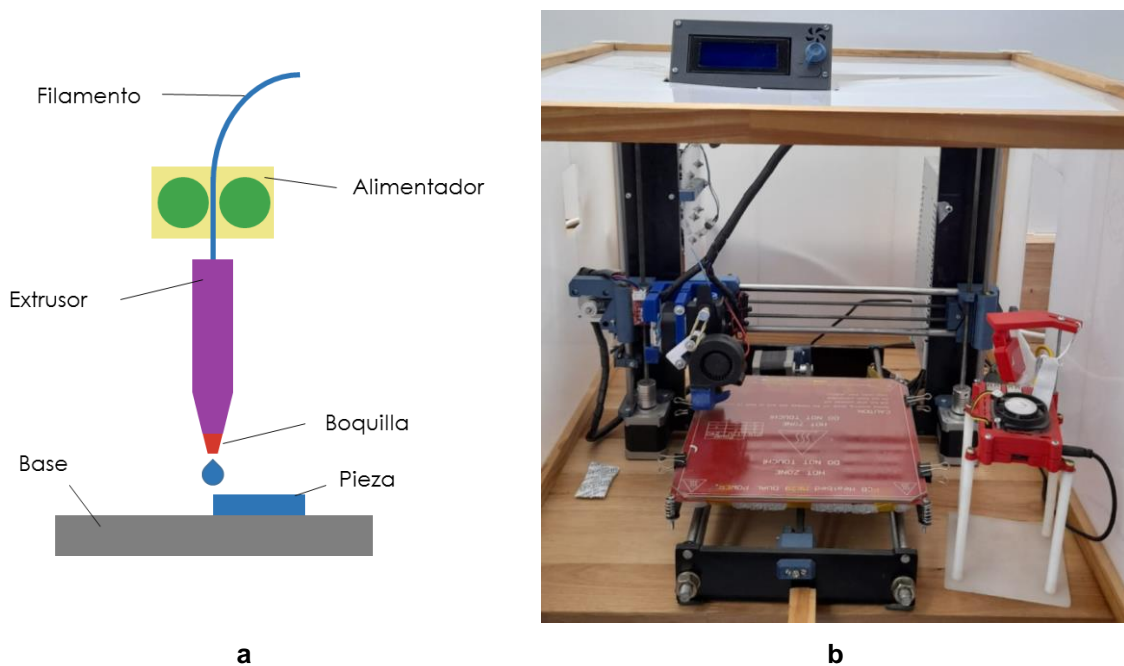


Figura 2. 3. Fabricación de prototipos: a) Esquema del método de impresión 3D FDM; b) Imagen de la impresora 3D utilizada.

Los parámetros utilizados para la impresión 3D son los habituales para la impresora y el material utilizado (PLA). Para las figuras impresas, se seleccionó un relleno del 100% para proporcionar una buena solidez y resistencia a la estructura (Abeykoon *et al.*, 2020). Para el extremo caliente del extrusor se seleccionó una temperatura de 214°C, la cual se encuentra dentro del rango para la impresión con PLA (es decir, alrededor de 195 - 250 °C), preferiblemente recomendada entre 205 -

225 °C (Alsoufi *et al.*, 2019; Abeykoon *et al.*, 2020). Finalmente, una altura de capa de 0,15 mm se seleccionó como un buen punto intermedio entre la calidad y la velocidad de impresión (Kovan *et al.*, 2018).

Las piezas impresas se unieron al cuerpo acrílico con la misma longitud que las VHC comerciales y un volumen de aproximadamente 170 mL (Figura 2.4). Para esta tesis, mediante impresión 3D se obtuvieron dos tipos de asientos de válvula: réplicas y modificadas, según se describe a continuación. Por un lado, se realizaron réplicas de algunas válvulas comerciales, como la de ACP, SC y AK. Teniendo en cuenta que el prototipo tiene mayor diámetro, el área libre de cada una se mantuvo en proporción. Por otro lado, se imprimieron asientos de válvula modificados, con el objetivo de evaluar su impacto en la performance de las aerocámaras. Luego, a las réplicas de ACP y SC se le adicionó la parte móvil correspondiente a cada una de ellas, realizadas con láminas de Parafilm.

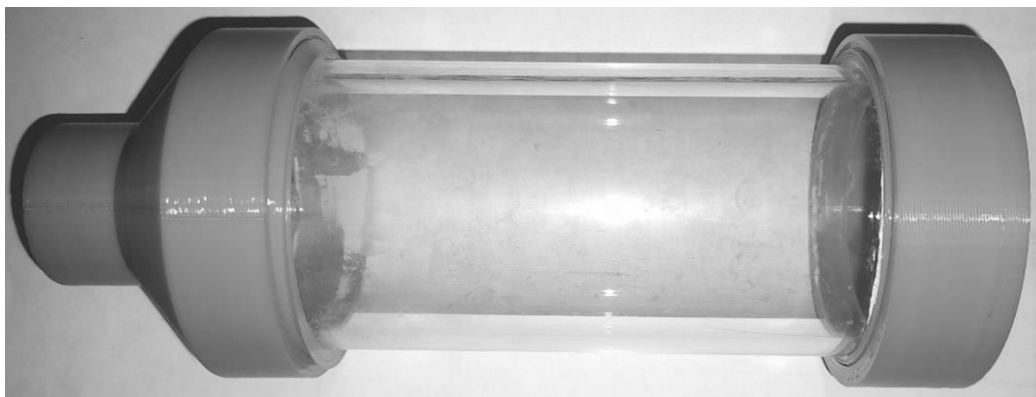


Figura 2. 4. Prototipo de aerocámara construido con cuerpo tubular, de material acrílico transparente y extremos obtenidos mediante impresión 3D.

2.2.2. Análisis de la distribución de tamaño geométrico de partícula

La distribución de tamaño del aerosol emitido por el IDM se determinó por difracción láser (DL) utilizando un Mastersizer S (Malvern Panalytical, Reino Unido). Esta técnica utiliza el patrón de dispersión de luz producido por el paso de una nube de gotas a través de la zona de medición para desarrollar la distribución de tamaño, asumiendo un modelo de esfera de volumen equivalente, utilizando la teoría de dispersión de la luz de Mie. El actuador del IDM se colocó a 8 cm de la lente del detector. Antes de la prueba, el inhalador se agitó manualmente durante 5 s y se disparó para desechar al menos las 3 primeras pulverizaciones. Luego, se volvió a agitar y se procedió a la actuación del aerosol a medir. Todas las mediciones se realizaron a temperatura ambiente (24 °C) y a una humedad relativa cercana al 60%. Las mediciones se realizaron por triplicado después de una actuación y se promediaron los resultados. En la Figura 2.5 se presenta un esquema del sistema de difracción láser utilizado.

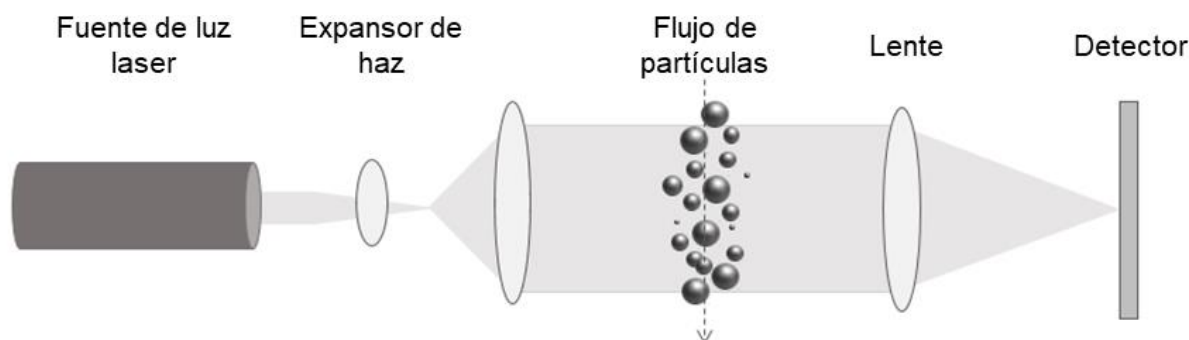


Figura 2. 5. Diagrama esquemático del sistema de difracción láser.

Con esta técnica, el tamaño medio suele informarse como la mediana (D_{50}). Además, se reporta la amplitud de la distribución como *span*, que se calcula como:

$$span = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}} \quad (2.1)$$

donde D_{10} , D_{50} y D_{90} son los diámetros para los cuales el 10, 50 y 90% de la población se encuentra por debajo de cada valor, respectivamente. El *span* da una idea sobre la polidispersidad de la distribución de tamaños de partícula. Un intervalo pequeño indica una distribución estrecha, por lo que tiende a ser uniforme. En general, se considera que un valor de *span* mayor a 2 es indicativo de una distribución más amplia y heterogénea (Palazzo *et al.*, 2013). Además, se reporta la distribución de tamaño de partículas completa como función acumulada pasante.

2.2.3. Determinación de dosis emitida

La dosis del fármaco de un IDM se especifica en el rótulo. Su valor refleja el contenido medio esperado de fármaco que dosifica la válvula para un gran número de actuaciones. Debido a la complejidad inherente al sistema de aerosol (Hatley *et al.*, 2017), se llevaron a cabo ensayos de dosis emitida con el propósito de identificar las condiciones óptimas para la realización de los ensayos de distribución de tamaño aerodinámico. Estos procedimientos fueron llevados a cabo con el fin de asegurar una evaluación precisa y confiable del sistema de aerosol en cuestión, permitiendo así una comprensión más profunda de su comportamiento y desempeño.

La dosis emitida se determinó utilizando el aparato de muestreo de uniformidad de dosis (*Dose Uniformity Sampling Apparatus*, DUSA, Copley Scientific, Reino Unido), a un caudal de aire de 28.3 L/min, generado con una bomba de vacío (HCP5, Copley Scientific) (Figura 2.6). Además, en el interior de la DUSA se colocó el filtro correspondiente del equipo (25 mm, Copley Scientific, Nottingham, Reino Unido) para la recolección del fármaco.

Antes de los ensayos, se siguieron las instrucciones de uso del IDM, por lo cual fue agitado durante 5 segundos y se realizaron 3 actuaciones de desperdicio. Luego, se conectó el IDM a la DUSA y se realizaron 10 actuaciones en su interior. Posteriormente, el salbutamol se recuperó con 5 mL de HCl 0,1 M de cada parte del sistema (actuador, adaptador, DUSA y filtro) y se cuantificó por

espectrofotometría UV-Visible (276 nm, Modelo T60, PG Instruments, Reino Unido). Para ello, se utilizó una curva de calibración lineal en el rango de 0,03 a 0,16 mg/mL, con un coeficiente de correlación de 0,984.

Dado que la formulación a utilizar se trata de una suspensión, los experimentos se realizaron con y sin agitación entre actuaciones, con el objetivo de evaluar su impacto en la dosis emitida. Además, para conocer las mejores condiciones ambientales para los ensayos, se realizaron a temperatura controlada (19 ± 1 °C) y a temperatura ambiente, con una humedad relativa de 50-55%.

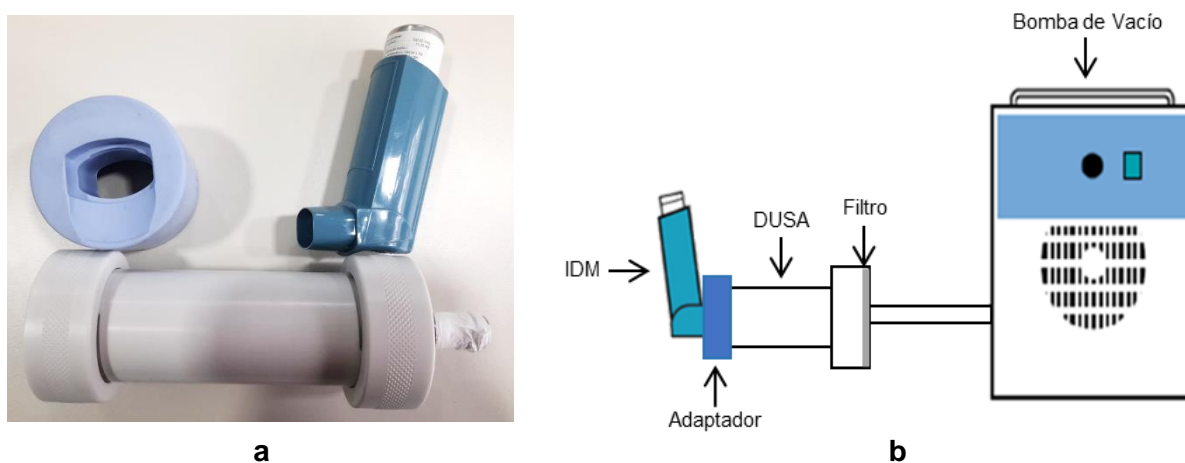


Figura 2. 6. a) DUSA; b) Esquema del sistema IDM-DUSA para la determinación de la dosis emitida (Adaptado de Copley Scientific, 2012).

2.2.4. Distribución de la distribución de tamaño aerodinámico

La medición del tamaño de las partículas emitidas por el aerosol de los inhaladores permite evaluar su distribución probable en las vías respiratorias humanas. Dicho tamaño se expresa normalmente en términos de diámetro aerodinámico (Ecuación 1.1), ya que esta escala presenta relación directa con el transporte de las partículas desde el inhalador hasta el lugar de deposición (Mitchell, 2021).

Los ensayos de aerosolización *in vitro* para determinar la distribución de tamaño aerodinámico y el desempeño de los inhaladores y de las aerocámaras se realizaron utilizando un impactador de cascada (*Next Generation Impactor*, NGI, Copley Scientific, Nottingham, Reino Unido). En la Figura 2.7 se presenta un esquema del sistema completo empleado. Además, en la Figura 2.8 se presenta un esquema del interior del equipo de impacto en cascada.

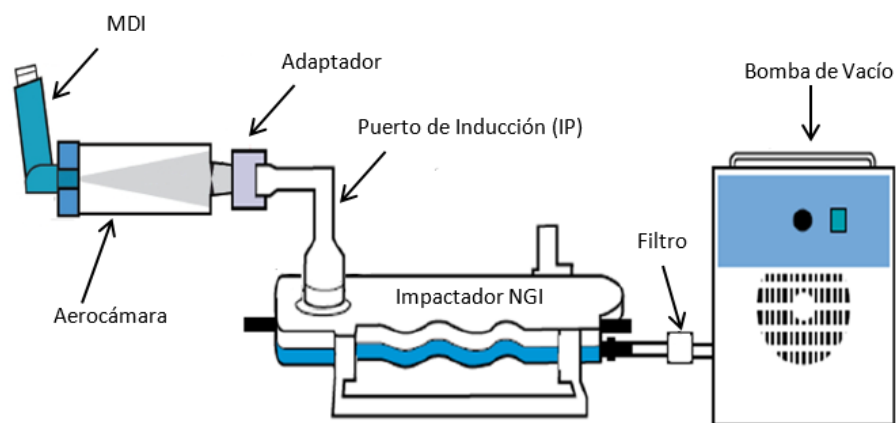


Figura 2. 7. Esquema del sistema IDM-VHC-NGI utilizado para la determinación de la distribución de tamaño de las partículas y la performance de los dispositivos (Adaptado de Copley Scientific, 2012).

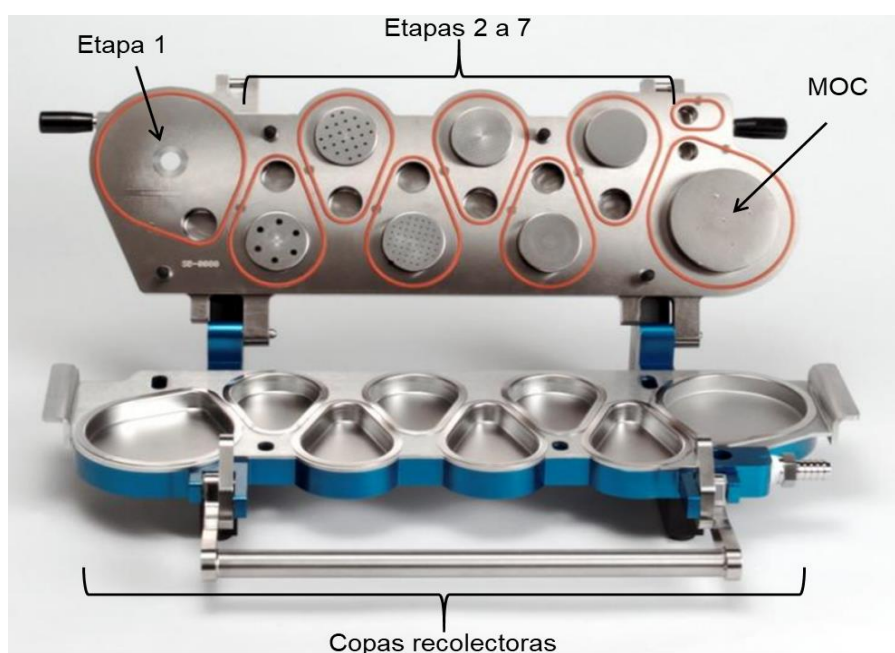


Figura 2. 8. Esquema del interior del NGI (adaptado de Copley Scientific, 2012).

Antes de cada uso, los VHC se sumergieron en una solución de agua tibia con detergente líquido para platos durante 30 minutos para eliminar cargas electrostáticas (Liu *et al.*, 2017). Luego se enjuagaron y se secaron al aire durante 24 horas. Se utilizaron tres dispositivos por cada VHC. En algunos experimentos, se eliminó la parte móvil de la válvula (Fok *et al.*, 2017). Por otro lado, los inhaladores se equilibraron a 18 ± 1 °C y una humedad relativa de 50 - 55 % durante una hora (William & Barron, 1998; Stein, 2008; Morin *et al.*, 2014; Hatley *et al.*, 2017). Los IDM se agitaron durante 5 segundos y se realizaron 3 accionamientos de vaciado previos a cada ensayo. Además, el NGI fue calibrado a un caudal de 30 L de aire por minuto (± 5 %) (USP 30). Dicho flujo de aire fue generado por una bomba de vacío (HCP5, Copley Scientific), que estaba conectada a un filtro colocado en la salida del NGI (fibra de vidrio, 1 μ m, Pall Corporation, México). Además, para evitar el efecto de rebote de las partículas, las placas del impactador se recubrieron con una solución de polisorbato 80 en etanol al 1 % (p/v), material de revestimiento que ha demostrado ser compatible

con IDM de salbutamol (Khalili *et al.*, 2018).

En los ensayos, el IDM o VHC se conectó al puerto de inducción (PI) del NGI utilizando un adaptador de boquilla en los casos que fuera necesario. Para asegurar una adecuada determinación analítica, se descargaron diez dosis por ensayo. Dado que la formulación farmacéutica utilizada es una suspensión, se agitó durante 5 segundos entre cada actuación. Durante la prueba, el aerosol se separa en diferentes rangos de diámetro aerodinámico mediante siete etapas y un colector de micro-orificios (MOC) (USP 38). El fármaco depositado en los dispositivos y en cada parte del NGI se recolectó por lavado todas las partes con fase móvil. Los experimentos se realizaron por quintuplicado a una temperatura controlada de 18 ± 1 °C.

Para el caudal seleccionado, se calcularon los diámetros de corte de cada etapa del NGI según los lineamientos de Marple *et al.*, USP 30 y la Farmacopea Europea (Marple *et al.*, 2003) y se muestran en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2. Diámetros aerodinámicos de corte de las etapas del NGI para un caudal de 30 L/min.

Etapas	Diámetro de corte (μm)
1	11,72
2	6,40
3	3,99
4	2,30
5	1,36
6	0,83
7	0,54
MOC	0,36

El aerosol se caracterizó según los siguientes parámetros:

- Fracción de Masa Emitida (FE), representa el porcentaje de la masa de fármaco que fue liberada del dispositivo (IDM o VHC), con respecto a la dosis total recuperada (Li *et al.*, 2022). Se calcula como la relación entre la suma de las fracciones másicas recolectadas en PI, adaptador, filtro y todas las etapas del NGI (S1 a S7 y MOC) y la suma de todas las fracciones másicas recuperadas.
- El diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) se define como el diámetro en el que el 50% del fármaco se recoge en partículas más grandes y el 50% restante se recoge en partículas más pequeñas. Su valor se obtuvo a partir de la distribución acumulativa de la masa del fármaco.

- La desviación estándar geométrica (GSD) representa la dispersión de una distribución de tamaño y se calcula como $\sqrt{Da_{84}/Da_{16}}$, donde Da_{84} y Da_{16} representan los diámetros de la masa de aerosol acumulada en 84 y 16%, respectivamente, para una distribución lognormal. La distribución del tamaño aerodinámico de las partículas puede considerarse angosta si el GSD es menor a 3 (Razavi Rohani *et al.*, 2014).
- La Fracción de Partículas Finas (FPF), $FPF_{<5\mu m}$ y $FPF_{<3\mu m}$ corresponde a la fracción de partículas menores a 5 μm y 3 μm respectivamente, recolectadas en el interior del NGI con respecto a la masa total de fármaco recuperado de adaptador, PI, etapas 1 a 7 y MOC.
- La Fracción de Partículas Gruesas (FPG) corresponde a la fracción de partículas mayores a 5 μm . Se obtiene de la suma de las fracciones recolectadas en PI, etapas 1 y 2, y la fracción de partículas mayores a dicho diámetro de la etapa 3, con respecto a la masa total de fármaco recuperado de adaptador, PI, etapas 1 a 7 y MOC (Mitchell *et al.*, 2009).
- Fracción Emitida de Partículas Respirables (FEPR), corresponde a la fracción de partículas menores a 5 μm que son emitidas por el dispositivo y se calcula como:

$$FEPR = FE \times FPF_{<5\mu m} \quad (2.2)$$

Además de la distribución de tamaño de partícula, para una buena práctica analítica se debe realizar un balance de masa para confirmar que la cantidad de fármaco emitida por el IDM y recuperada en el interior de todo el sistema, está dentro de un rango aceptable en torno a lo declarado en el rótulo del IDM. La masa total de fármaco recolectada en todos los componentes (balance de masa) dividida por el número total de actuaciones realizadas no debe ser menor al 75% ni superior al 125% de lo declarado en el rótulo (USP 30). Vale aclarar que esta no es una prueba del producto, pero sirve para garantizar que los resultados de la prueba sean válidos.

2.2.5. Cuantificación

La cuantificación de salbutamol en cada muestra del NGI se realizó mediante análisis HPLC con detección UV/Visible a 225 nm (Varian ProStar, modelo 210, equipado con detector Younglin Instrument Acme 9000 UV/Visible, California, Estados Unidos). Las separaciones cromatográficas se realizaron con una columna C18 de 150x4,6 mm (Phenomenex, Torrance, Estados Unidos). Se preparó una fase móvil de acetonitrilo y agua 90:10 (v/v), que además contenía ácido fosfórico al 0,1% (Saeed *et al.*, 2020). Se utilizó un caudal de 1 mL/min, un volumen de inyección de 20 μL y una curva de calibración lineal en el rango de 1,1 a 111,6 $\mu g/mL$ ($r^2 > 0,999$).

2.2.6. Análisis estadístico

Para encontrar diferencias significativas en los resultados de performance de aerosolización, se realizó un análisis estadístico mediante un test ANOVA. Para ello se utilizó el software InfoStat (versión 2020, Grupo InfoStat, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina) con un nivel de significancia de 0,05.

2.3. Bibliografía

Abeykoon, C., Sri-Amphorn, P., & Fernando, A. (2020). Optimization of fused deposition modeling parameters for improved PLA and ABS 3D printed structures. *International Journal of Lightweight Materials and Manufacture*, 3(3), 284-297.

Alsoufi, M. S., Alhazmi, M. W., Suker, D. K., Alghamdi, T. A., Sabbagh, R. A., Felemban, M. A., & Bazuhair, F. K. (2019). Experimental characterization of the influence of nozzle temperature in FDM 3D printed pure PLA and advanced PLA+. *American Journal of Mechanical Engineering*, 7(2), 45-60.

Copley-Scientific, Quality Solutions for Who are Copley, (2012) Edition Brochure.

Council of Europe, *European Pharmacopoeia 7.0*. 2010.

Fok, T. F., Lam, K., Chan, C. K., Ng, P. C., Zhuang, H., Wong, W., & Cheung, K. L. (1997). Aerosol delivery to non-ventilated infants by metered dose inhaler: Should a valved spacer be used? *Pediatric pulmonology*, 24(3), 204-212.

Hatley, R. H., Parker, J., Pritchard, J. N., & von Hollen, D. (2017). Variability in delivered dose from pressurized metered-dose inhaler formulations due to a delay between shake and fire. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 30(1), 71-79.

Khalili, S. F., Ghanbarzadeh, S., Nokhodchi, A., & Hamishehkar, H. (2018). The effect of different coating materials on the prevention of powder bounce in the next generation impactor. *Research in pharmaceutical sciences*, 13(3), 283.

Kovan, V., Tezel, T., Topal, E. S., & Camurlu, H. E. (2018). Printing parameters effect on surface characteristics of 3D printed PLA materials. *Machines. Technologies. Materials.*, 12(7), 266-269.

Li, J., Ma, S., Sun, Y., Song, R., Cai, B., Li, H., ... & Mao, S. (2022). Predicting in vitro lung deposition behavior of combined dry powder inhaler via rheological properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 181, 195-206.

Liu, X., Guo, C., Chowdhury, B., Starke, P., Limb, S., Peri, P., ... & Doub, W. (2017). Valved holding chambers and in vitro metered dose inhaler performance: effects of flow rate and inhalation delay. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 30(6), 399-410.

Marple V.A., B. A. Olson, K. Santhanakrishnan, J. P. Mitchell, S. C. Murray, and B. L. Hudson-Curtis, "Next Generation Pharmaceutical Impactor Part II: Archival Calibration," *J. Aerosol Med.*, vol. 16, no. 3, pp. 301–324, 2003.

Mitchell, J. P., Nagel, M. W., & Copley, M. (2009). The abbreviated impactor measurement concept. *Inhalation*, 3(3), 26-30.

Mitchell, J. P. (2021). Particle Size Measurements from Orally Inhaled and Nasal Drug Products. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 34(6), 325-345.

Morin, C. M., Ivey, J. W., Titosky, J. T., Suderman, J. D., Olfert, J. S., Vehring, R., & Finlay, W. H. (2014). Performance of Pressurized Metered-Dose Inhalers at Extreme Temperature Conditions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(11), 3553-3559.

Palazzo, F., Giovagnoli, S., Schoubben, A., Blasi, P., Rossi, C., & Ricci, M. (2013). Development of a spray-drying method for the formulation of respirable microparticles containing ofloxacin–palladium complex. *International journal of pharmaceutics*, 440(2), 273-282.

Razavi Rohani S.S., K. Abnous, and M. Tafaghodi, "Preparation and characterization of spray-dried powders intended for pulmonary delivery of insulin with regard to the selection of excipients.," *Int. J. Pharm.*, vol. 465, no. 1–2, pp. 464–478, 2014.

RepRap. Prusa i3 Hephestos (s. f.). Disponible en: https://reprap.org/wiki/Prusa_i3_Hephestos. Último acceso el 1 de julio de 2024.

Saeed, H., Abdelrahim, M. E., Rabea, H., & Salem, H. F. (2020). Evaluation of disposable and traditional accessory devices for use with a pressurized metered-dose inhaler. *Respiratory care*, 65(3), 320-325.

Stein, S. W. (2008). Aiming for a moving target: challenges with impactor measurements of MDI aerosols. *International Journal of Pharmaceutics*, 355(1-2), 53-61.

United States Pharmacopeia and National Formulary, USP 30–NF 25 *United States Pharmacopeial Conv.*, Rockville, MD, 2007.

Williams, R. O., & Barron, M. K. (1998). Influence of temperature on the emitted dose of an oral metered dose inhaler. *Drug development and industrial pharmacy*, 24(11), 1043-1048.

*La vida no es fácil, para ninguno de nosotros.
Pero... ¡qué importa! Hay que perseverar y, sobre
todo, tener confianza en uno mismo.*

Marie Curie

Capítulo 3.

Inhalador de dosis medida presurizado

Capítulo 3– Inhalador de dosis medida presurizado

3.1. Introducción

3.1.1. Descripción de los inhaladores de dosis medida

Como se mencionó en el Capítulo 1, los tres elementos principales de un IDM son el cartucho presurizado o *canister*, la válvula dosificadora y el actuador plástico (Figura 1.2). El *canister* es un recipiente de aluminio presurizado que contiene al principio activo en forma de suspensión o solución en una mezcla de propelente, tensioactivos y conservantes. En proporción, el fármaco representa el 1-2% del contenido, mientras que los propelentes constituyen más del 80% de la mezcla (Rogueda, 2003; Rubin & Fink, 2005; Pilcer & Amighi, 2010; Bhattacharyya & Sogali, 2018). Estos propelentes deben cumplir con criterios específicos, tales como su no toxicidad, falta de inflamabilidad, compatibilidad con la formulación y características adecuadas de densidad y punto de ebullición. Además, se requiere que su presión de vapor sea constante a través de la vida útil del IDM para asegurar una dosificación reproducible (Bustamante & Gaete, 2007; Newman, 2005). En la actualidad, los propelentes más utilizados son los hidrofluoroalcanos (HFA), destacándose el HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) y el HFA-227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano). Entre las alternativas a considerar se encuentran el HFA-152a (1,1-difluoroetano) y la hidrofluoroolefina HFO-1234ze (E) (1,3,3,3-tetrafluoropropeno) (Noakes & Corr, 2016; Pritchar, 2020).

En particular, el sistema de actuación del IDM consta de dos cámaras, una de dosificación (*metering chamber* en inglés) y otra de expansión (*expansion chamber* en inglés), las cuales están conectadas por una válvula dosificadora (Figura 3.1). En una actuación, la presión ejercida sobre el cartucho acciona la válvula y permite la salida del aerosol. Dicha válvula dosificadora es el componente más crítico de un IDM ya que debe entregar la formulación de manera precisa y reproducible cada vez que se acciona el dispositivo (Bustamante & Gaete, 2007; USP, 2008). Además, debe permitir una muestra representativa del fármaco en caso de que se encuentre suspendido y tener un sello adecuado debido a su alto nivel de presión (Stein *et al.*, 2012).

La cámara de dosificación tiene un volumen medido que típicamente varía entre 25 y 100 μL y está conectada a la formulación presurizada. Cuando se presiona el actuador, comienza el proceso de dosificación de la formulación líquida sobreenfriada (Dunbar, 1997). La diferencia de presión entre el propelente y la atmósfera hace que la formulación se libere a través del orificio de la válvula hacia la cámara de expansión y se sobrecaliente (Schultz, 1995).

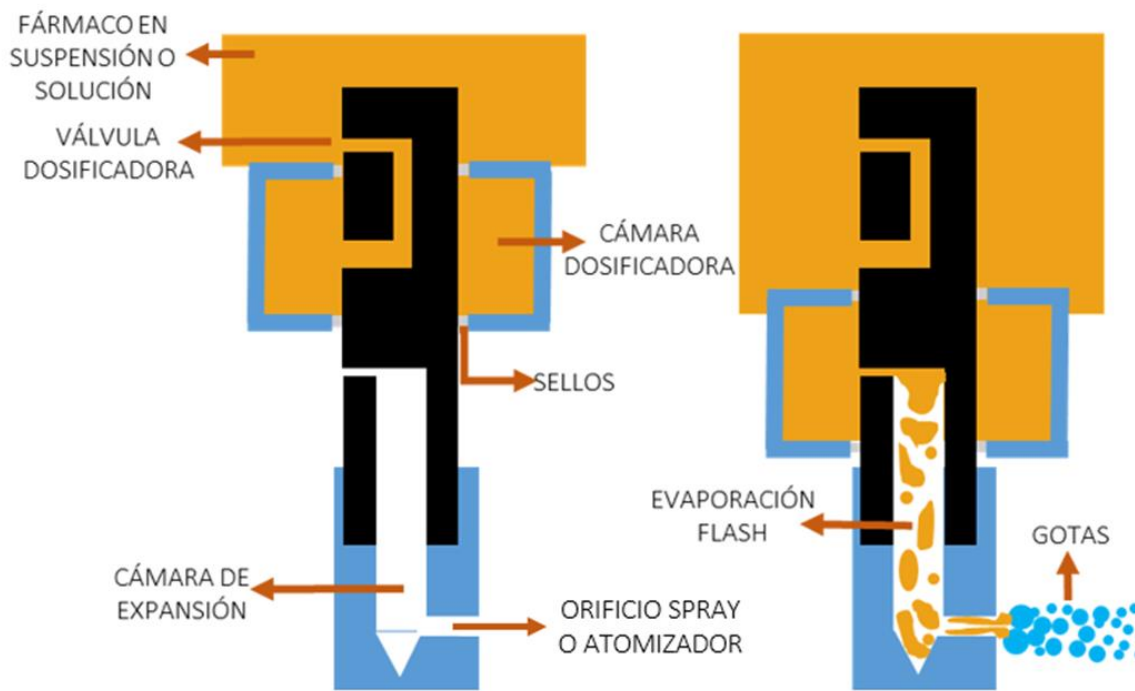


Figura 3.1. Esquema de los componentes del sistema de actuación del IDM antes de la actuación (izquierda) y durante la actuación (derecha). Adaptado de Ivey *et al.* (2014).

La cámara de expansión está ubicada entre el orificio de la válvula y el orificio spray. Su función principal es proporcionar el tiempo necesario para que el propelente presurizado comience a vaporizarse formando una mezcla bifásica (líquido-vapor) (Newman, 2005). La mezcla bifásica se acelera conforme se aproxima al orificio de descarga, lo que induce la descomposición de la fase líquida en pequeñas gotitas, fenómeno conocido como atomización primaria (Dunbar, 1997).

3.1.2. Antecedentes de modelado de IDMs

En las últimas décadas, el desarrollo de los inhaladores de dosis medida y de las aerocámaras ha adquirido relevancia en el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias. A medida que la tecnología ha avanzado, también se ha reconocido la importancia de comprender en detalle el funcionamiento de estos sistemas para optimizar su rendimiento. En este contexto, han surgido numerosos modelos matemáticos con el objetivo de describir y explicar los mecanismos involucrados en la liberación y dispersión de las partículas de aerosol. Una descripción de los principales aportes se presenta a continuación:

Clark (1991) desarrolló un modelo matemático para describir el cambio transitorio en la masa, la temperatura y el flujo de salida de las cámaras de dosificación y expansión. El modelo fue capaz de predecir las condiciones de salida del IDM en función de su geometría y las propiedades termodinámicas del propelente. Además, Clark (1991) propuso una correlación empírica para calcular el tamaño medio de las gotas en función de la presión máxima desarrollada en la cámara

de expansión y la calidad del vapor. Dunbar (1997) validó la correlación de Clark con datos experimentales de anemometría Phase Doppler (PDA). El modelo de atomización de Clark se considera el mejor enfoque para la predicción del tamaño medio de las partículas generadas en un IDM, aunque no proporciona la distribución completa del tamaño de las partículas.

Smyth *et al.* (2006) analizaron los factores que influyen en los patrones de aerosolización de IDM, como el diámetro del orificio, el tamaño de las partículas y la dinámica del tamaño de las partículas en la pluma. Los resultados indicaron que los patrones del spray son elipsoidales y asimétricos, dependiendo del tamaño del orificio del inhalador y pueden estar influenciados por la dinámica de fluidos dentro del IDM. Además, concluyeron que las distribuciones de tamaño de partículas pueden estar relacionadas con los procesos de evaporación y sedimentación de las partículas que ocurren después de la atomización.

Kleinstreuer *et al.* (2007) desarrollaron y validaron experimentalmente un modelo de fluidodinámica computacional (CFD) para simular el flujo de aire, el transporte y la deposición de partículas de un aerosol generado por IDM. Utilizaron un modelo de las vías respiratorias humanas superiores y analizaron los resultados en diferentes situaciones, incluidos diferentes propelentes (HFA-134a y una mezcla de CFC-11 y CFC-12) y diámetros de orificio. Los resultados mostraron que las partículas más pequeñas, responsables de la eficacia del tratamiento, son generadas por el propelente HFA y los orificios de válvula más pequeños.

Stein *et al.* (2012) desarrollaron un modelo para predecir las distribuciones de tamaño de partícula de la pluma generada por IDM con un fármaco en suspensión. Consideraron que, para inhaladores con alta concentración de fármaco o partículas micronizadas, una fracción de partículas de aerosol puede contener múltiples partículas de fármaco, aumentando la distribución del tamaño de las partículas emitidas. En este modelo para suspensiones, a diferencia del modelo para fármacos en solución, el número de partículas de fármaco contenidas en la gota debe determinarse a partir de la función de distribución estadística de Poisson y luego el tamaño de las partículas debe determinarse mediante muestreo aleatorio. Esto da una distribución más dispersa, donde es más probable que las partículas de aerosol más grandes contengan más de una partícula de fármaco. Aquellas gotitas que no contienen fármaco tienen un diámetro aerodinámico final proporcional al diámetro inicial y el diámetro de las gotitas que contienen fármaco viene dado por la masa de las partículas de fármaco. Además, demostraron que la concentración de partículas de fármaco en suspensión aumenta proporcionalmente con el aumento de la concentración de fármaco en la formulación y aumenta según la tercera potencia si disminuye el tamaño del fármaco. Demostraron que el porcentaje de gotas que contienen fármaco depende de la concentración en la suspensión y del tamaño inicial, siendo generalmente inferior al 10%.

Oliveira *et al.* (2013) utilizaron CFD para caracterizar y simular una pluma de aerosol de IDM. Usando una cámara de alta velocidad, verificaron que la duración del spray es de 0,1 segundos y que el ángulo del rociado es de 17°. En el modelo CFD, consideraron la temperatura, la velocidad,

la turbulencia, el seguimiento de partículas y la evaporación del propelente. Demostraron que la atomización depende de la presión del inhalador, por lo que la mayor proporción de fármaco se libera en los primeros instantes.

Shaik y Versteeg (2008), implementaron un modelo numérico para predecir el flujo másico, la presión, la temperatura y la calidad del vapor en dos orificios de IDM. En este modelo se asume que el flujo del propelente se encuentra en tres fases: vapor, líquido saturado y líquido metaestable descrito por el modelo de equilibrio retardado (DEM). Este modelo asume que la evaporación no ocurre instantáneamente, sino que una fracción del propelente permanece como un líquido metaestable, por lo que no hay equilibrio termodinámico. Además, supone que la formación de gotas se produce por atomización instantánea debido a la rápida aceleración de la mezcla en el orificio de atomización y la gran caída de presión.

El modelo más utilizado para predecir la ruptura del spray en los sistemas de atomización es el modelo de atomización de hoja de inestabilidad lineal (LISA), propuesto por Senecal *et al.* (1999). Dicho modelo describe la formación de gotas a partir de una película anular que emerge de un orificio atomizador, y permite calcular el diámetro representativo de dichas gotas. Fung *et al.* (2012) combinaron el modelo de pulverización LISA con simulaciones CFD para estudiar la administración de fármacos mediante dispositivos nasales. Los autores encontraron que las gotas más grandes tienden a moverse a lo largo del eje central y se mueven con la dirección de la lámina líquida debido a los efectos de la inercia. Por otro lado, las pequeñas gotas son impulsadas a dispersarse hacia la región periférica. Gavtash *et al.* (2016) implementaron un modelo CFD del desarrollo de la pluma de aerosol de IDM y utilizaron el modelo LISA para predecir la velocidad de pulverización y la temperatura de la pluma. Observaron que ésta se ralentiza y alcanza rápidamente su temperatura final. También concluyeron que las partículas obtienen su tamaño final de 3-5 μm en el orificio spray debido a la evaporación del propelente. Posteriormente, estos mismos autores (Gavtash *et al.*, 2017a) compararon tres modelos de flujo bifásico para predecir las condiciones de flujo en IDM: el modelo de equilibrio de deslizamiento (*Slip Equilibrium Model*, SEM), el modelo estático homogéneo (*Homogeneous Frozen Model*, HFM) y el modelo de equilibrio homogéneo (*Homogeneous Equilibrium Model*, HEM). Descubrieron que la predicción de la velocidad de HFM coincide mejor con los resultados experimentales de la anemometría de fase Doppler, mientras que la velocidad del líquido predicha por SEM está muy por debajo de la velocidad de la pluma.

En síntesis, estos estudios han desempeñado un papel fundamental en la comprensión y modelado de los procesos asociados con la generación de aerosoles. Sin embargo, estos modelos predicen un único diámetro de partícula más probable en lugar de una distribución completa de tamaño de partícula. Por ello, con el objetivo de tener una representación detallada del aerosol producido por un IDM, en esta tesis se desarrolla un modelo matemático para predecir el tamaño de las partículas de aerosol producidas por IDM. Siguiendo la metodología de Gavtash *et al.* (2017b), se obtiene un diámetro representativo del aerosol combinando los balances de masa y energía dentro del

inhalador desarrollado por Clark con el modelo *Linear Instability Sheet Atomization* (LISA) (Senecal, 1999). Luego, se propone un método basado en el Principio de Máxima Entropía (MEP) para obtener la PSD del aerosol restringida al diámetro representativo previamente calculado. El modelo matemático se valida con datos experimentales. A diferencia de otras contribuciones publicadas anteriormente, este modelo matemático es capaz de predecir la distribución del tamaño de partículas (PSD) completa sin necesidad de ajuste de parámetros.

3.2. Modelo matemático

El modelo del IDM se formula en base a las siguientes suposiciones:

- i. Tanto la cámara de dosificación como la de expansión están perfectamente mezcladas y operan adiabáticamente y en condiciones no estacionarias (Clark, 1991).
- ii. En la cámara de dosificación se mantienen las condiciones de equilibrio (Clark, 1991).
- iii. Basado en el modelo homogéneo congelado (Fletcher, 1975), la calidad del vapor en el orificio atomizador es la misma que la de la cámara de expansión.
- iv. En la salida del IDM, el líquido forma una película anular delgada a lo largo de las paredes del orificio atomizador, rodeando el flujo de vapor que se mueve en el núcleo (Versteeg *et al.*, 2006). Por lo tanto, el modelo LISA (Senecal *et al.*, 1999) es válido para predecir un diámetro representativo del aerosol.
- v. La velocidad relativa entre el flujo líquido atomizado y el gas ambiente, inicialmente en reposo, se considera en la literatura igual a la del flujo bifásico generado tras la atomización. Esto se debe a que la velocidad del gas es despreciable comparada con la del líquido antes de la atomización, y se asume que el flujo bifásico hereda esa velocidad inicial del líquido (Lefebvre, 1989).
- vi. La distribución de tamaño en volumen del aerosol generado se describe apropiadamente mediante una función log-normal (Kim *et al.*, 1985; Sheth *et al.*, 2014).

3.2.1. Cámara de dosificación

Cuando se presiona el actuador, la cámara de dosificación se llena de líquido, en las condiciones de presión inicial P_{mc0} y temperatura inicial T_{mc0} , que se consideran iguales a las del interior del envase (canister). Además, T_{mc0} es asumida igual a la temperatura ambiente. Al presionar el actuador, la mezcla de líquido y vapor pasa de la cámara de dosificación a la cámara de expansión.

El balance de masa para la cámara de dosificación es:

$$\frac{dm_{mc}}{dt} = -\dot{m}_v \quad (3.1)$$

donde m_{mc} es la masa en la cámara de dosificación y \dot{m}_v es el caudal másico a través de la válvula.

Dado que inicialmente la mezcla en la cámara de dosificación es líquida, la condición inicial de la Ecuación 3.1 es:

$$m_{mc}(0) = \rho_{l,mc} V_{mc} \quad (3.2)$$

donde $\rho_{l,mc}$ es la densidad del líquido y V_{mc} es el volumen de la cámara de dosificación.

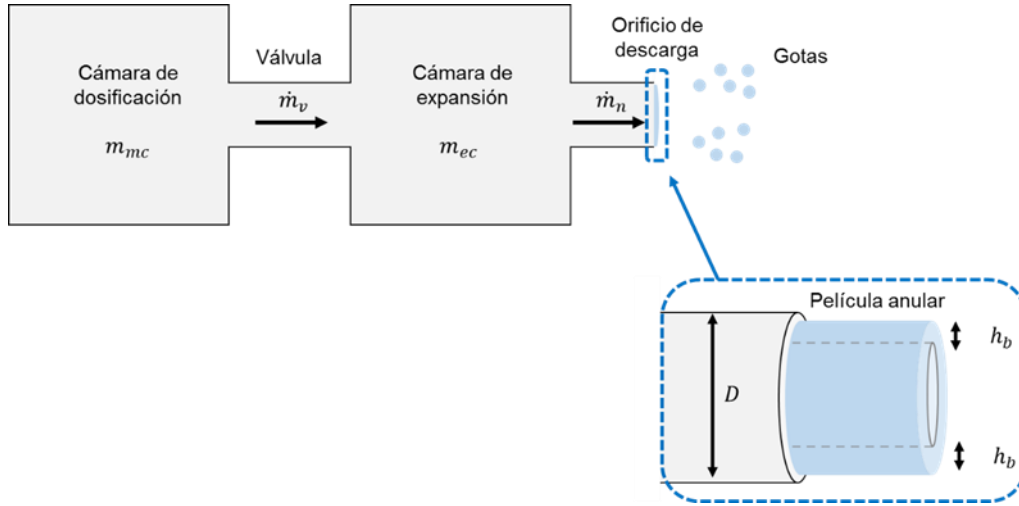


Figura 3.2. Diagrama esquemático del proceso de atomización en un IDM.

\dot{m}_v depende de la diferencia de presión entre ambas cámaras:

$$\dot{m}_v = \rho_{mc} C_{Dvalve} A_{valve} \sqrt{\frac{2(P_{mc} - P_{ec})}{\rho_{mc}}} \quad (3.3)$$

donde ρ_{mc} es la densidad de la mezcla líquido-vapor en la cámara de dosificación, C_{Dvalve} es el coeficiente de arrastre de la válvula y A_{valve} es el área de la válvula. P_{mc} y P_{ec} corresponden a la presión en las cámaras de dosificación y expansión, respectivamente (Clark, 1991). P_{mc} se calcula como la presión de vapor de la mezcla líquido-vapor en función de la temperatura de la cámara:

$$P_{mc} = P^v(T_{mc}) \quad (3.4)$$

La densidad de la mezcla líquido-vapor se calcula como:

$$\rho_{mc} = \frac{m_{mc}}{V_{mc}} \quad (3.5)$$

Cuando el propelente se evapora en la cámara de dosificación, toma calor de la mezcla provocando una disminución de la temperatura. Por lo tanto, la temperatura de la cámara de dosificación puede calcularse a partir de un balance de energía (Clark, 1991):

$$T_{mc} = T_{mc0} - \frac{q_{mc} \Delta H_{v,mc}}{q_{mc} cp_{g,mc} + (1 - q_{mc}) cp_{l,mc}} \quad (3.6)$$

donde $\Delta H_{v,mc}$, $cp_{g,mc}$ and $cp_{l,mc}$ corresponden al calor de vaporización y al calor específico del gas

y del líquido, respectivamente, evaluados en las condiciones de la cámara de dosificación.

q_{mc} es la fracción másica de vapor en la cámara de dosificación, la cual se calcula como:

$$q_{mc} = \frac{\frac{1}{\rho_{mc}} - \frac{1}{\rho_{l,mc}}}{\frac{1}{\rho_{g,mc}} - \frac{1}{\rho_{l,mc}}} \quad (3.7)$$

donde $\rho_{g,mc}$ es la densidad del vapor en la cámara de dosificación, obtenida por la ley de los gases ideales:

$$\rho_{g,mc} = \frac{P_{mc} M_{prop}}{RT_{mc}} \quad (3.8)$$

3.2.2. Cámara de expansión

El balance de masa para la cámara de expansión (Figura 3.2.) es:

$$\frac{dm_{ec}}{dt} = \dot{m}_v - \dot{m}_n \quad (3.9)$$

donde \dot{m}_n es el caudal a través del orificio spray de salida. Inicialmente, la cámara de expansión solo contiene aire ambiente. La masa de aire inicial (es decir, la condición inicial de la Ecuación 3.9) se calcula como:

$$m_{ec}(0) = \frac{P_{atm} M_{air}}{RT_{amb}} V_{ec} \quad (3.10)$$

donde M_{air} es el peso molecular del aire y V_{ec} es el volumen de la cámara de expansión. P_{atm} y T_{amb} son la presión atmosférica y la temperatura ambiente.

De acuerdo a la hipótesis i, se considera que el aire inicial abandona la cámara de en forma proporcional a su fracción en masa dentro de la cámara:

$$\frac{dm_{air}}{dt} = -\frac{m_{air}}{m_{ec}} \dot{m}_n \quad (3.11)$$

\dot{m}_n se calcula como:

$$\dot{m}_n = \rho_n C_{D_{nozzle}} A_{nozzle} v_n \quad (3.12)$$

ρ_n y v_n corresponden a la densidad y la velocidad en el orificio atomizador (flujo bifásico), respectivamente, mientras que $C_{D_{nozzle}}$ y $A_{nozzle} = (\pi/4)D^2$ son el coeficiente de descarga y el área del orificio atomizador.

La presión en la cámara de expansión se calcula sumando las contribuciones del propelente vaporizado y el aire:

$$P_{ec} = P^v(T_{ec}) + \frac{m_{air}RT_{ec}}{M_{air}V_{g,ec}} \quad (3.13)$$

donde $V_{g,ec}$ es el volumen de la cámara de expansión ocupada por la fase gaseosa:

$$V_{g,ec} = V_{ec} - \frac{(1 - q_{ec})m_{ec}}{\rho_{l,ec}} \quad (3.14)$$

siendo q_{ec} la fracción másica de la fase gaseosa en la cámara de expansión.

La temperatura de la cámara de expansión se obtiene a partir de un balance de energía:

$$m_{ec}cp_{ec} \frac{dT_{ec}}{dt} = \dot{m}_v \left[q_{mc}cp_{v,(mc,ec)} + (1 - q_{mc})cp_{l,(mc,ec)} \right] (T_{mc} - T_{ec}) - \dot{m}_{pv}\Delta H_{v,ec} \quad (3.15)$$

donde \dot{m}_{pv} es el caudal másico de propelente que se vaporiza en el interior de la cámara de expansión y $cp_{v,(mc,ec)}$ y $cp_{l,(mc,ec)}$ son el calor específico del propelente en fases vapor y líquida, respectivamente, calculado a una temperatura media entre las cámaras de dosificación y la de expansión. $\Delta H_{v,ec}$ es el calor de vaporización evaluando en las condiciones de la cámara de expansión. cp_{ec} es el calor específico de la mezcla de la cámara de expansión:

$$cp_{ec} = q'_{ec}cp_{v,ec} + (1 - q_{ec})cp_{l,ec} + (q_{ec} - q'_{ec})cp_{a,ec} \quad (3.16)$$

La densidad del gas se calcula a partir de la ecuación de gas ideal:

$$\rho_{g,ec} = \frac{P_{ec}(m_{air} + q'_{ec}m_{ec})}{\left(\frac{m_{air}}{M_{air}} + \frac{q'_{ec}m_{ec}}{M_{prop}} \right) R T_{ec}} \quad (3.17)$$

donde q'_{ec} es la fracción másica del vapor del propelente (es decir, la fracción de la fase gaseosa en la cámara de expansión sin considerar el aire):

$$q'_{ec} = q_{ec} - \frac{m_{air}}{m_{ec}} \quad (3.18)$$

La fracción másica de la fase gaseosa (propelente vaporizado y aire) es:

$$q_{ec} = \frac{\frac{1}{\rho_{ec}} - \frac{1}{\rho_{l,ec}}}{\frac{1}{\rho_{g,ec}} - \frac{1}{\rho_{l,ec}}} \quad (3.19)$$

donde $\rho_{l,ec}$ es la densidad del líquido en la cámara de expansión y ρ_{ec} es:

$$\rho_{ec} = \frac{m_{ec}}{V_{ec}} \quad (3.20)$$

3.2.1. Flujo emitido por el orificio atomizador del IDM

La presión en el orificio atomizador varía según si la mezcla alcanza la velocidad del sonido:

$$P_n = \begin{cases} P_{atm} & \text{if } P_{atm} > P_{crit} \text{ (condición subsónica)} \\ P_{crit} & \text{if } P_{atm} \leq P_{crit} \text{ (condición sónica)} \end{cases} \quad (3.21)$$

La presión crítica P_{crit} se calcula a partir de la presión en la cámara de expansión P_{ec} y el factor crítico r_{crit} :

$$P_{crit} = r_{crit} P_{ec} \quad (3.22)$$

Según Clark (1991), r_{crit} es:

$$r_{crit} = \left[\frac{2(1 - q_e)}{\gamma - 1 + 2(1 - q_e)} \right]^{\frac{\gamma}{\gamma - 1}} \quad (3.23)$$

donde γ es el factor de expansión isentrópico. Para flujo subsónico, la velocidad en el orificio sprayse obtiene resolviendo la ecuación de Bernoulli para un sistema de dos fases. Si el flujo es sónico, la velocidad es la del sonido para un sistema bifásico (Wallis, 1969). Entonces:

$$v_n = \begin{cases} \sqrt{2 \frac{1 - q_e}{\rho_l} (P_{ec} - P_{atm}) + \frac{2q_e P_{ec}^{\frac{1}{\gamma}}}{\rho_{g,ec} \left(1 - \frac{1}{\gamma}\right)} \left(P_{ec}^{1 - \frac{1}{\gamma}} - P_{atm}^{1 - \frac{1}{\gamma}}\right)} & \text{si } P_{atm} > P_{crit} \\ \sqrt{\frac{\gamma q_e P_{ec}}{\rho_{g,ec} (1 - q_e)} r_{crit}^{1 - \frac{1}{\gamma}}} & \text{si } P_{atm} \leq P_{crit} \end{cases} \quad (3.24)$$

La temperatura y la densidad del gas en el orificio spray se obtienen considerando la expansión adiabática:

$$T_n = T_{ec} \left(\frac{P_n}{P_{ec}} \right)^{\frac{\gamma - 1}{\gamma}} \quad (3.25)$$

$$\rho_{g,n} = \rho_{g,ec} \left(\frac{P_n}{P_{ec}} \right)^{\frac{1}{\gamma}} \quad (26)$$

La densidad del flujo bifásico en el orificio sprayse calcula como:

$$\rho_n = \frac{1}{\frac{q_e}{\rho_{g,n}} + \frac{1 - q_e}{\rho_l}} \quad (3.27)$$

De acuerdo a la hipótesis iii, se considera que la calidad del vapor q_e en el orificio atomizador es la misma que la de la cámara de expansión.

Senecal *et al.* (1999) describen el caudal másico del aerosol como:

$$\dot{m}_{SO} = 2\pi\rho_{l,SO}v_n h_b(D - 2h_b) \quad (3.28)$$

donde D es el diámetro del orificio atomizador, $\rho_{l,SO}$ es la densidad del líquido en el orificio de spray y h_b es el espesor de la película de líquido anular en el punto de ruptura (ver Figura 3.2). Basándose en la hipótesis iii, Gavtash *et al.* (2017b) encontraron que h_b se puede calcular como:

$$h_b = \frac{D}{2}(1 - \sqrt{\alpha}) \quad (3.29)$$

donde α es la fracción volumétrica de vapor en la mezcla:

$$\alpha = \frac{1}{1 + \frac{1 - q_{ec}}{q_{ec}} \frac{\rho_{g,n}}{\rho_{l,n}}} \quad (3.30)$$

3.2.2. Diámetro representativo del aerosol

El modelo LISA (Linearized Instability Sheet Atomization) fue desarrollado por Senecal *et al.* (1999) para simular el proceso de atomización primaria de la película líquida emergente de un orificio spray de alta presión. El modelo se basa en un análisis de estabilidad lineal, según el cual las inestabilidades que se producen en la interfase gas-líquido producen ligamentos, los cuales se descomponen en pequeñas gotas o partículas de aerosol. Senecal *et al.* (1999) consideraron una película líquida bidimensional, donde la inestabilidad se debe principalmente a las interacciones aerodinámicas entre el líquido y el gas. A diferencia de los jets de líquido cilíndricos, las fuerzas de tensión superficial tienden a estabilizar una película líquida plana (Ashgriz *et al.*, 2011).

De acuerdo con Senecal *et al.* (1999), la formación de gotas puede ocurrir en dos regímenes diferentes: (a) ondas cortas dominadas por efectos viscosos y de tensión superficial y (b) ondas largas gobernadas por efectos de tensión superficial y de inercia:

$$\begin{cases} We_{g,h_b} < \frac{27}{16}: & \text{ondas largas} \\ We_{g,h_b} \geq \frac{27}{16}: & \text{ondas cortas} \end{cases} \quad (3.31)$$

We_{g,h_b} es el número adimensional de gas Weber:

$$We_{g,h_b} = \frac{\rho_{g,n}v_n^2 h_b}{2\sigma_p} \quad (3.32)$$

donde σ_p es la tensión superficial.

El diámetro de los ligamentos se calcula como:

$$d_L = \begin{cases} \sqrt{\frac{4h_b}{k_{max}}} & \text{ondas largas} \\ \frac{2\pi C_L}{k_{max}} & \text{ondas cortas} \end{cases} \quad (3.33)$$

donde por defecto se considera que $C_L = 0,5$. k_{max} es el número de onda que maximiza la tasa de crecimiento de la onda. Para ondas largas, Senecal *et al.* (1999) sugieren calcular k_{max} como:

$$k_{max} = \frac{\rho_{g,n} v_n^2}{2\sigma} \quad (3.34)$$

Por otro lado, para ondas cortas, k_{max} es el valor de k que maximiza la siguiente expresión de ω (ANSYS Fluent Theory Guide, 2011; Senecal *et al.*, 1999):

$$\omega = -2v_{l,n}k^2 + \sqrt{4v_{l,n}^2k^4 + Qv_n^2k^2 - \frac{\sigma_p k^3}{\rho_{l,n}}} \quad (3.35)$$

donde:

$$v_{l,n} = \frac{\mu_{l,n}}{\rho_{l,n}} \quad (3.36)$$

$$Q = \frac{\rho_{g,n}}{\rho_{l,n}} \quad (3.37)$$

siendo $\mu_{l,n}$ la viscosidad del líquido que sale del orificio spray.

Si se deriva la Ecuación 3.35 respecto a k y la expresión resultante se iguala a cero, se obtiene la siguiente ecuación para calcular k_{max} :

$$4v_{l,n}k_{max} - \frac{16v_{l,n}^2k_{max}^3 + 2Qv_n^2k_{max} - \frac{3\sigma k_{max}^2}{\rho_{l,n}}}{2\sqrt{4v_{l,n}^2k_{max}^4 + Qv_n^2k_{max}^2 - \frac{\sigma k_{max}^3}{\rho_{l,n}}}} = 0 \quad (3.38)$$

Para ambos regímenes, se forma una particular cuando la amplitud de las ondas inestables es igual al radio del ligamento. Según Senecal *et al.* (1999), el diámetro de gota más probable es:

$$d_{Dso} = 1,88 (1 + 30h_L)^{\frac{1}{6}} d_L \quad (3.39)$$

donde Oh_L es el número de Ohnesorge para los ligamentos:

$$Oh_L = \frac{\mu_{l,n}}{\sqrt{\rho_{l,n} \sigma_p d_L}} \quad (3.40)$$

Gavtash *et al.* (2017b) consideraron que la evaporación instantánea de las gotas ocurre muy rápidamente cuando el aerosol sale del orificio atomizador. La fracción másica de propelente

perdida por evaporación se puede obtener a partir de un balance de energía:

$$\Delta x_{no} = \frac{cp_{l,(n,amb)}(T_n - T_{amb})}{\Delta H_{v,(n,amb)}} \quad (3.41)$$

$cp_{l,(n,amb)}$ y $\Delta H_{v,(n,amb)}$ son evaluados a una temperatura promedio entre T_n and T_{amb} . Luego, a partir de un balance de masa para una partícula de aerosol, el diámetro de la partícula después de la evaporación instantánea es (Gavtash *et al.*, 2017b):

$$d_{Dno} = d_{Dso} \left[\frac{\rho_{l,so}}{\rho_{l,(sat,amb)}} (1 - \Delta x_{no}) \right]^{1/3} \quad (3.42)$$

$\rho_{l,(sat,amb)}$ es la densidad del líquido evaluada a una temperatura media entre la correspondiente al estado de saturación a presión ambiente y T_{amb} .

3.2.3. Distribución de tamaño de partícula

En otras áreas de aplicación, el método del Principio de Maximización de la Entropía (MEP, por sus siglas en inglés) ha sido ampliamente utilizado para predecir el tamaño de las gotas formadas en los procesos de atomización. El método MEP parte de considerar que la formación de partículas es un proceso aleatorio (Dumouchel, 2009). Además, durante la formación de las gotas se produce una transformación de un estado de equilibrio en la salida del inyector a otro estado aguas abajo donde se forman las gotas a partir de los ligamentos (Movahednejad *et al.*, 2010). Entonces, según las leyes de la termodinámica, este cambio de estado implica un aumento de entropía hasta alcanzar un valor máximo. Por lo tanto, la distribución de gotas con respecto a las coordenadas internas (por ejemplo, diámetro y velocidad) se puede calcular maximizando la entropía de la distribución (es decir, la entropía de Shannon), siempre que se cumplan una serie de restricciones. De acuerdo con el concepto de probabilidad, una de estas restricciones es que la suma total de las fracciones numéricas debe ser igual a 1. El resto de las restricciones se establecen a partir de la ecuación de conservación (Movahednejad y Omimi, 2011).

De acuerdo con la hipótesis vi, la distribución de tamaño en volumen de las partículas de aerosol sigue una función log-normal:

$$f_v(d) = \frac{1}{\ln \sigma \sqrt{2\pi} d} \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{\ln d - \ln d_{v50}}{\ln \sigma_g} \right)^2 \right] \quad (3.43)$$

d_{v50} es el diámetro geométrico medio de la función y σ_g es la desviación estándar geométrica, la cual es una medida del ancho de la distribución. La Ecuación 3.43 es una función de densidad que indica la probabilidad de encontrar un determinado volumen de líquido con gotas de diámetro d .

Dado que la maximización de la entropía debe aplicarse a una distribución expresada en número de gotas en lugar de volumen (Dumouchel, 2009), es necesario convertir la Ecuación 3.43 a una

función de densidad en número. Según Allen (2003), la equivalencia entre la función densidad en número y en volumen ($f_n(d)$ y $f_v(d)$, respectivamente) es:

$$f_n(d) = \left(\frac{d_{NV}}{d}\right)^3 f_v(d) \quad (3.44)$$

donde d_{NV} es el diámetro medio número-volumen de la distribución.

Reemplazando la Ecuación 3.43 en 3.44:

$$f_n(d) = \frac{d_{NV}^3}{\ln \sigma_g \sqrt{2\pi} d^4} \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{\ln d - \ln d_{v50}}{\ln \sigma_g} \right)^2 \right] \quad (3.45)$$

Para una función log-normal, los diámetros d_{NV} y d_{v50} y la desviación estándar geométrica se relacionan mediante la siguiente ecuación (Allen, 2003):

$$d_{NV}^3 = d_{v50}^3 e^{-\frac{9}{2}(\ln \sigma_g)^2} \quad (3.46)$$

Por lo tanto, la Ecuación 3.45 se puede reescribir como:

$$f_n(d) = \frac{d_{v50}^3 e^{-\frac{9}{2}(\ln \sigma_g)^2}}{\ln \sigma_g \sqrt{2\pi} d^4} \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{\ln d - \ln d_{v50}}{\ln \sigma_g} \right)^2 \right] \quad (3.47)$$

Gavtash *et al.* (2017b) encontraron experimentalmente que el valor de d_{Dno} predicho por el modelo LISA se sitúa entre el d_{NL} (diámetro medio número-longitud) el d_{SV} (diámetro medio superficie-volumen o diámetro de Sauter) y de la distribución de tamaños. A continuación, se examinan los dos escenarios extremos: a) $d_{Dno} = d_{SV}$ y b) $d_{Dno} = d_{NL}$.

Caso a: $d_{Dno} = d_{SV}$

Si se asume que d_{Dno} es igual a d_{SV} , es posible expresar d_{Dno} en función de d_{v50} y σ_g mediante (Allen, 2003):

$$d_{Dno} = d_{SV} = d_{v50} e^{-\frac{1}{2}(\ln \sigma_g)^2} \quad (3.48)$$

Combinando las Ecuaciones 3.47 y 3.48 se obtiene:

$$f_n(d) = \frac{d_{Dno}^3 e^{-3(\ln \sigma_g)^2}}{\ln \sigma_g \sqrt{2\pi} d^4} \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{\ln d - \ln d_{Dno} - \frac{1}{2}(\ln \sigma_g)^2}{\ln \sigma_g} \right)^2 \right] \quad (3.49)$$

En la Ecuación 3.49, debido a que d_{Dno} se determina a partir de la Ecuación 3.42, el único parámetro libre que queda por determinar es σ_g . Para obtener σ_g , se aplica el método MEP, lo que implica maximizar la entropía de Shannon (Sellens y Brzustowski, 1986; Movahednejad *et al.*, 2010):

$$S = - \int_0^{\infty} f_n(d) \ln f_n(d) dd \quad (3.50)$$

Reemplazando la Ecuación 3.49 en 3.50 y resolviendo la integral, se obtiene:

$$S = \ln\{\sqrt{2\pi} \ln \sigma_g\} + \ln d_{Dno} - \frac{5}{2}(\ln \sigma_g)^2 + \frac{1}{2} \quad (3.51)$$

El valor de σ_g que maximiza S se obtiene derivando la Ecuación 3.51 con respecto a σ_g , e igualando a 0 la expresión resultante. La solución obtenida es:

$$(\ln \sigma_g)^2 = \frac{1}{5} \quad (3.52)$$

Por lo tanto, se concluye que, la distribución en volumen de tamaño de gota se puede representar satisfactoriamente por una función log-normal con desviación geométrica estándar igual a $\sigma_g \approx 1,56$. Además, la distribución en volumen del tamaño de gota expresada en función de los parámetros d_{Dno} y σ_g es:

$$f_v(d) = \frac{1}{\ln \sigma_g \sqrt{2\pi} d} \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{\ln d - \ln d_{Dno} - \frac{1}{2}(\ln \sigma_g)^2}{\ln \sigma_g} \right)^2 \right] \quad (3.53)$$

Caso b: $d_{Dno} = d_{NL}$

En este caso, se cumple la siguiente relación (Allen, 2003):

$$d_{Dno} = d_{NL} = d_{v50} e^{-\frac{5}{2}(\ln \sigma)^2} \quad (3.54)$$

Combinando las Ecuaciones 3.47 y 3.54 se obtiene:

$$f_n(d) = \frac{d_{Dno}^3 e^{-3(\ln \sigma)^2}}{\ln \sigma \sqrt{2\pi} d^4} \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{\ln d - \ln d_{Dno} - \frac{5}{2}(\ln \sigma)^2}{\ln \sigma} \right)^2 \right] \quad (3.55)$$

Reemplazando la Ecuación 3.55 en 3.50, se obtiene:

$$S = \ln\{\sqrt{2\pi} \ln \sigma\} + \ln d_{Dno} - \frac{1}{2}(\ln \sigma)^2 + \frac{1}{2} \quad (3.56)$$

La entropía S se maximiza derivando la Ecuación 3.56 con respecto a σ e igualando la expresión resultante a 0. La solución obtenida es:

$$(\ln \sigma)^2 = 1 \quad (3.57)$$

Por lo tanto:

$$\sigma = e \approx 2,72 \quad (3.58)$$

En consecuencia, si la distribución en volumen del tamaño de partículas está representada por una función log-normal cuyo d_{v10} es igual al d_{Dno} predicho por el modelo LISA, la desviación geométrica estándar de la distribución es $\sigma \approx 2,72$. Este valor es considerablemente grande y genera una distribución de tamaño de gota muy amplia, lo cual carece de sentido físico. Por este motivo, no es una hipótesis razonable suponer que d_{Dno} es igual a d_{NL} para aplicar el método de entropía.

En resumen, se considera razonable considerar la Ecuación 3.53 como una representación adecuada de la distribución de tamaño de gotas. En la siguiente sección se realizará la comparación de los resultados predichos por la ecuación con datos experimentales.

3.3. Resultados del modelo matemático

En la Figura 3.3, se presenta el d_{Dno} predicho por el modelo matemático para el propelente HFA-134a. Para el cálculo, las propiedades del HFA-134a que se supusieron independientes de la temperatura se enumeran en la Tabla 3.1. Además, en la Tabla 3.2 se resumen las correlaciones de las propiedades termodinámicas en función de la temperatura, que se obtuvieron a partir de los datos informados en la base de datos del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST, por sus siglas en inglés). Los valores experimentales de d_{SV} y d_{NL} también se muestran en la Figura 3.3. De acuerdo con los resultados de Gavtash *et al.* (2017b), el d_{Dno} varía la mayor parte del tiempo en el rango entre d_{SV} y d_{NL} , lo que sugiere que el tamaño medio de gota se calcula correctamente.

Tabla 3.1. Propiedades de los propelentes a 25 °C. Fuente: NIST.

Propiedad	HFA-134a	HFA-227ea
Fórmula química	CH ₂ FCF ₃	C ₃ HF ₇
PM (kg/mol _g)	102	170
Tensión superficial (N/m)	8,10E-3	7,10E-3
Viscosidad (Pa.s)	1,95E-4	2,40E-4
Capacidad calorífica específica del líquido (J/kg K)	1424,4	1388,2
Coefficiente adiabático	1,23	1,13

Tabla 3.2. Correlaciones de las propiedades termodinámicas en función de la temperatura.

Fuente: NIST.

Propiedad	HFA-134a	HFA-227ea
cp_g	$0,0255T^2 - 9,2076T + 1513,7$	$0,0091T^2 - 1,6914T + 599,6$
ρ_l	$-0,0068T^2 + 0,3898T + 1697,6$	$-0,0076T^2 + 0,4710T + 1923,6$
ΔH_v	$-0,2890T^2 + 479,30T + 238.407$	$-1,2513T^2 + 206,22T + 161.136$
$\log P^v$	$10,346 \ln(T) - 45,494$	$10,672 \ln(T) - 47,728$

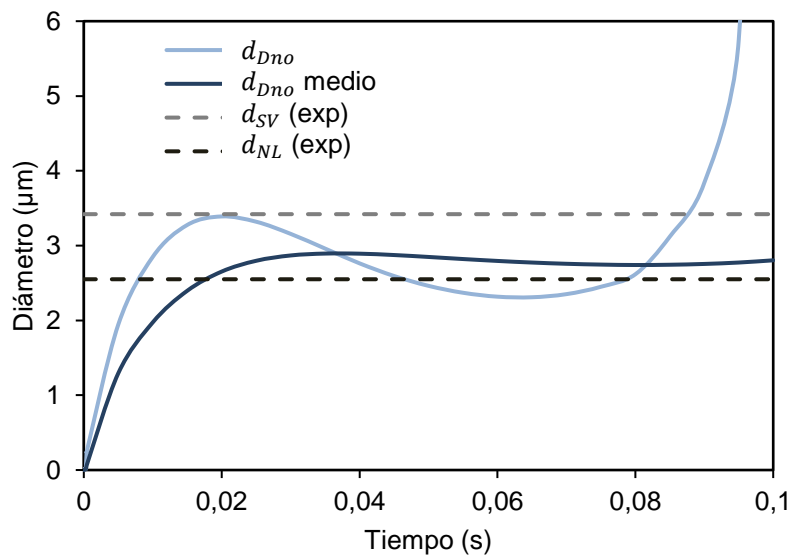


Figura 3.3. Comparación del diámetro d_{Dno} predicho con valores experimentales de d_{SV} y d_{NL} .

La tendencia temporal de d_{Dno} indica que este diámetro aumenta rápidamente hasta aproximadamente 0,02 segundos y luego disminuye gradualmente hasta 0,06 segundos y luego aumenta rápidamente. Como explican Gavgash *et al.* (2017b), el comportamiento temporal de d_{Dno} está relacionado con el llenado y vaciado de la cámara de expansión. Después de 0,06 segundos, el d_{Dno} aumenta rápidamente, lo que da como resultado una sobreestimación no física de 0,1 segundos. Sin embargo, según la Figura 3.4, durante 0,1 segundos se ha emitido el 97% del aerosol. Este comportamiento no físico ocurre porque, cuando la cámara de expansión está próxima a vaciarse, la velocidad del flujo a la salida del orificio disminuye, lo que a su vez reduce el valor de k_{max} (Ecuaciones 3.34 y 3.38). En consecuencia, el diámetro de la gota aumenta según las Ecuaciones 3.33, 3.39 y 3.42.

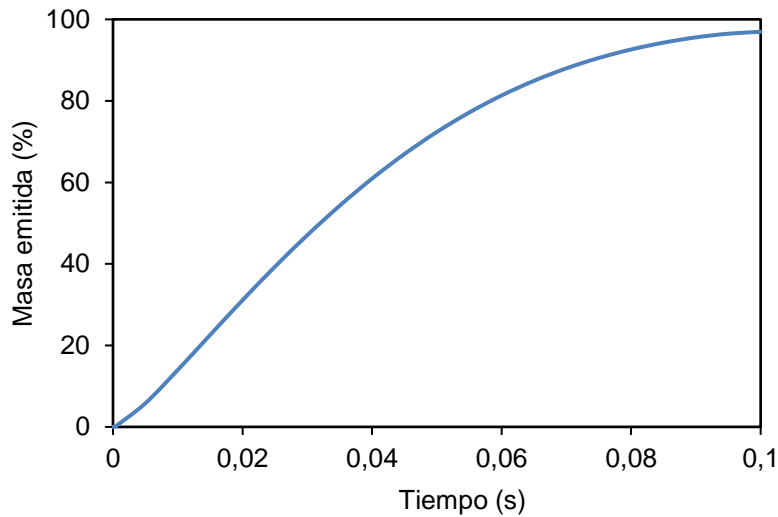


Figura 3.4. Fracción másica emitida por el IDM para el propelente HFA-134a.

Para una mejor comparación con los diámetros medios experimentales d_{SV} y d_{NL} , en la Figura 3.3 se muestra un d_{Dno} promediado en el tiempo. Se observa que el d_{Dno} promediado evoluciona hasta 2,78 micras. Además, a partir de 0,03 segundos, el diámetro medio promediado en el tiempo varía menos del $\pm 4\%$ alrededor del valor final.

En la Figura 3.5, la PSD predicha para un IDM que contiene propelente HFA-134a se compara con la PSD experimental del aerosol generado por el inhalador de salbutamol determinada por difracción láser, siguiendo la metodología descrita en la sección 2.2.2. La distribución volumétrica experimental corresponde a la media de las tres medidas realizadas. Además, los resultados de las muestras indican que $d_{v50} = 3,58 \pm 0,03 \mu\text{m}$. La PSD pronosticada se calcula utilizando el valor d_{Dno} promediado en el tiempo. Sin utilizar ningún parámetro de ajuste, se encuentra una buena concordancia entre los valores experimentales y simulados. Es probable que la sobreestimación en la cola de partículas finas se deba a que el punto de medición se encuentra relativamente alejado del orificio de pulverización. Como las gotas tardan en llegar al punto de medición, las gotas pequeñas tienen más tiempo para dispersarse y pueden desaparecer si se evapora todo el propelente.

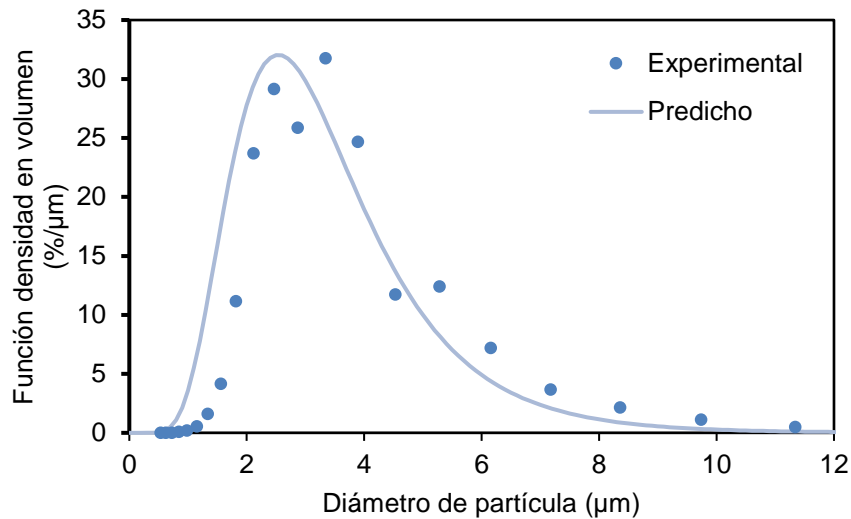


Figura 3.5. Comparación de las distribuciones de tamaño predicha y experimental de un IDM (datos propios).

En la Figura 3.6, la PSD predicha para el propelente HFA-134a se compara con la del propelente HFA 227ea. Las Tablas 3.1 y 3.2 resumen las propiedades físicas utilizadas para cada propelente. De acuerdo con la Figura 3.6, el PSD para HFA-227ea está ubicado hacia diámetros más grandes que los del HFA-134a. Este resultado es consistente con los obtenidos por Brambilla *et al.* (1999) y Gvash *et al.* (2017b). Para HFA-227ea, el d_{Dno} promediado en el tiempo es igual a 3,09, es decir, un 10,3 % mayor que el d_{Dno} promediado en el tiempo para HFA-134a. La Figura 3.6 también indica que la PSD para HFA-134a es más estrecha en comparación con HFA-227ea. Esto se debe a que, para la misma desviación geométrica estándar, una función lognormal es más estrecha cuanto menor sea su diámetro medio geométrico (Ecuaciones 3.43 y 3.48).

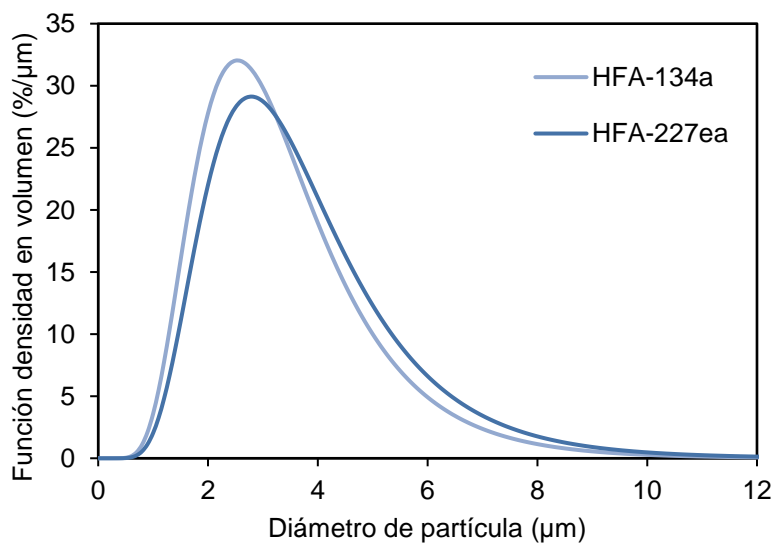


Figura 3.6. Comparación de las distribuciones de tamaño de partícula predichas para los propelentes HFA-134a y HFA-227ea.

La Figura 3.7 muestra la variación temporal de d_{v10} , d_{v50} y d_{v90} para los propelentes HFA-134a y HFA-227ea, que se obtienen a partir de las distribuciones de tamaño acumuladas. Para ambos propelentes, el tiempo de simulación coincide con el 97% de la fracción emitida por el aerosol. Como era de esperar, las tendencias para d_{v10} , d_{v50} y d_{v90} son similares a las de d_{Dno} (ver la Figura 3.3 para HFA-134a). Según la Figura 3.7, la PSD para HFA-134a se ensancha hasta alcanzar un tiempo de 0,03 segundos. Luego, el PSD se reduce a 0,06 segundos. A partir de este momento, la PSD se vuelve más ancha para HFA-134a. Las tendencias son similares para HFA-227ea, aunque ocurren durante más tiempo.

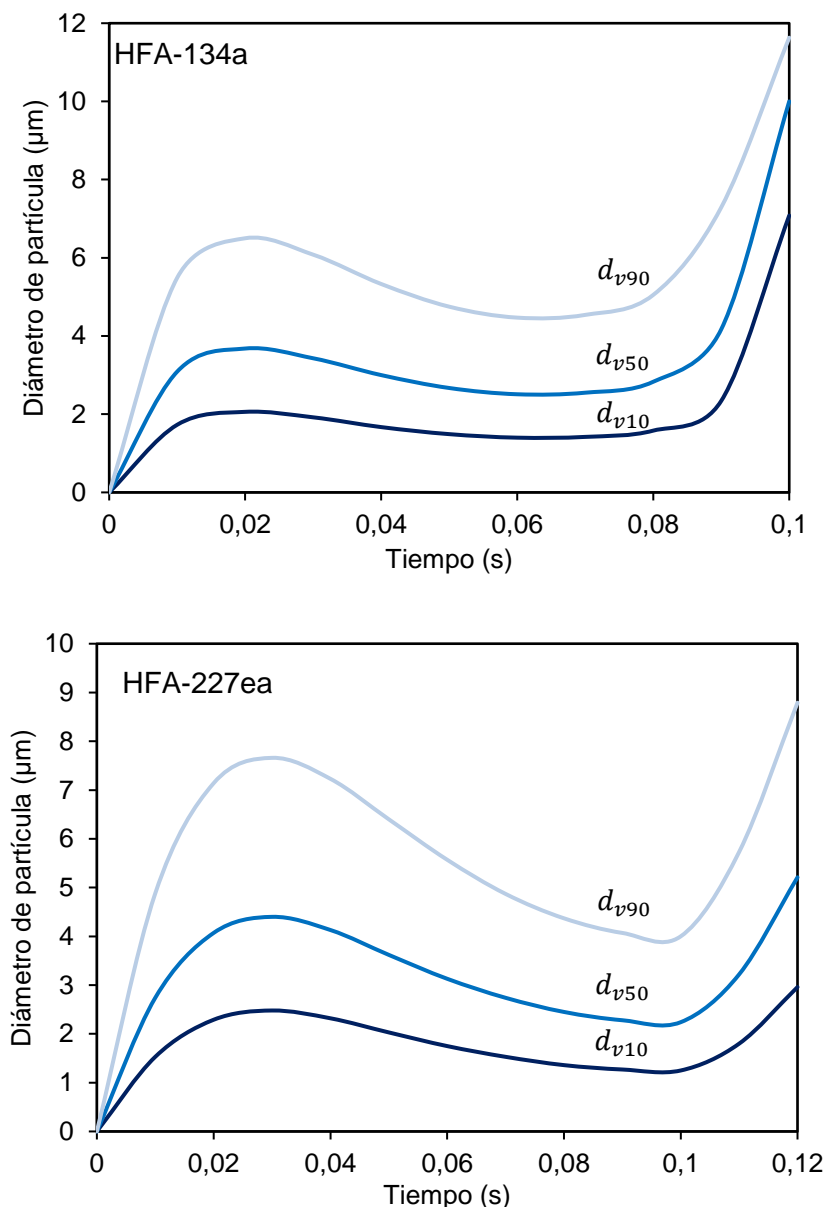


Figura 3.7. d_{v10} , d_{v50} y d_{v90} predichos para los propelentes HFA-134a y HFA- 227ea.

En la Figura 3.8, se muestra la fracción de partículas en el rango de tamaño respirable de 0,5 - 5 µm previsto para ambos propelentes. Cabe aclarar que el rango respirable debe obtenerse con el diámetro aerodinámico y no con el geométrico, sin embargo, el análisis realizado es válido para una densidad unitaria de partículas. Para HFA-134a, la fracción de partículas respirables es superior al

75% hasta alcanzar un tiempo de aproximadamente 0,087 segundos (95% de la fracción total emitida según la Figura 3.4). Sin embargo, para HFA-227ea, la fracción de partículas respirables se reduce a un mínimo del 60 % a los 0,03 segundos. Este resultado indica que el aerosol generado con el propelente HFA-134a tiene una mayor fracción de partículas respirables en comparación con el propelente HFA-227ea. Como se mencionó anteriormente, el propelente HFA-134a se emite casi en su totalidad (97%, ver Figura 3.4) en 0,1 segundos. Por lo tanto, la fracción de partículas respirables tiende a cero para ese tiempo. El mismo comportamiento se observa para el propelente HFA-227ea, que se emite casi en su totalidad en 0,13 segundos. Alrededor del tiempo de emisión total, la fracción de partículas respirables disminuye rápidamente. Esto se debe a la sobreestimación no física observada en la Figura 3.3 (para el propelente HFA-134a).

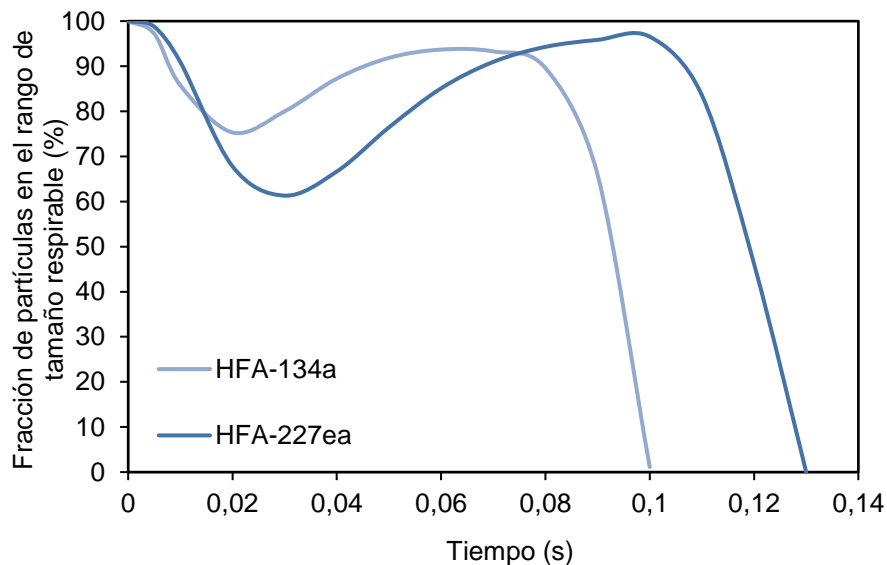


Figura 3.8. Fracción de partículas en el rango de tamaño respirable 0,5 - 5 µm predicha para los propelentes HFA-134a y HFA-227ea.

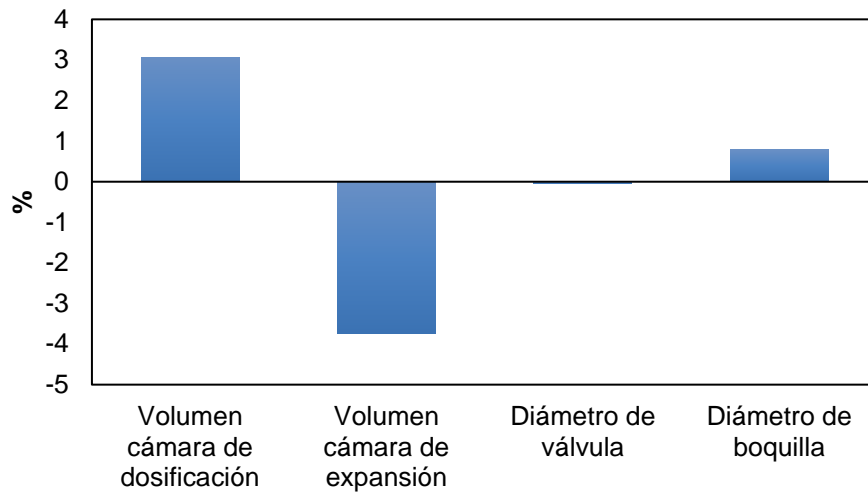
Además de la distribución de tamaño de partícula, el modelo desarrollado e implementado permite obtener la velocidad y el caudal másico del aerosol producido por el inhalador. Estos resultados, presentados en la Tabla 3.3, indican que las partículas emitidas para HFA-134a tienen una velocidad un 30% mayor que las emitidas por HFA-227ea. Estos valores son acordes a los reportados por Crosland *et al.* (2009) y Alatrash *et al.* (2016) para IDM con HFA como propelente.

Tabla 3.3. Resultados del modelo matemático para la velocidad y el caudal másico emitidos para ambos propelentes.

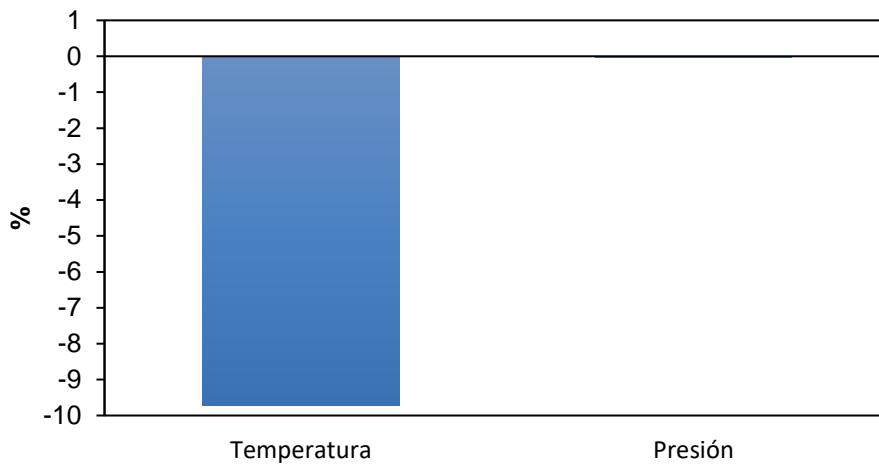
Propelente	HFA-134a	HFA-227ea
Velocidad (m/s)	42,4	32,0
Caudal másico (kg/s)	3,52e-04	2,98e-04

Con el objetivo de analizar con mayor profundidad el funcionamiento de los inhaladores de dosis medida y cuáles variables son las más influyentes en la distribución de tamaño obtenida, en la Figura 3.9 se presentan los resultados de un análisis de sensibilidad, mostrando los cambios

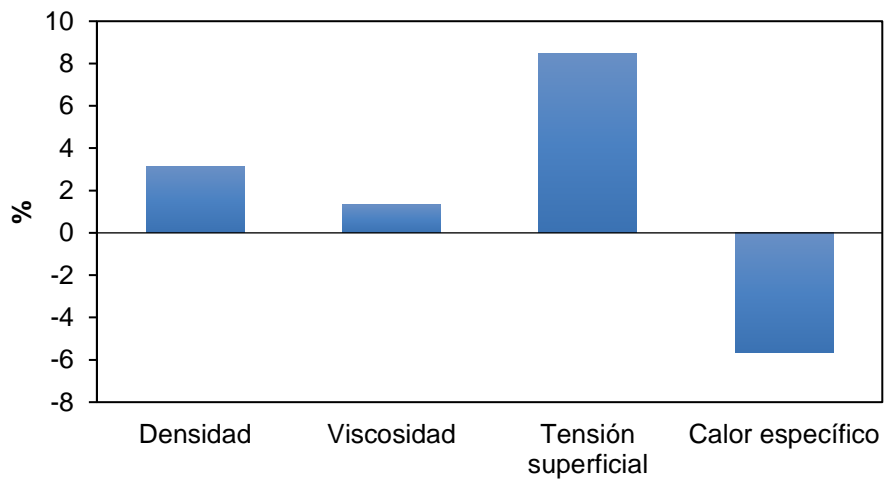
predichos en la mediana de la PSD al realizar variaciones del 10% en diferentes variables del modelo.



a



b



c

Figura 3.9. Resultados del análisis de sensibilidad de la mediana a cambios del 10% en las variables: a) dimensiones del inhalador; b) condiciones ambientales; c) propiedades del propelente.

Como se observa en la Figura 3.9, la mediana de la distribución se ve afectada principalmente por los cambios en el volumen de la cámara de dosificación, la temperatura ambiente y la tensión superficial del propelente. Un aumento del 10% en la temperatura ambiente provoca una disminución del 10% en la mediana, lo que sugiere que las condiciones ambientales tienen efecto significativo en la evaporación del propelente y, por lo tanto, en el tamaño final de las partículas. El aumento en tensión superficial produce un aumento en el diámetro de los ligamentos (Ecuación 3.33) como consecuencia de un nuevo valor para k_{\max} (Ecuación 3.38). A su vez, el aumento en el tamaño de los ligamentos aumenta el tamaño de partícula formada. Las variables geométricas del IDM, como el volumen de la cámara de dosificación y el volumen de la cámara de expansión, también tienen un impacto, aunque menos pronunciado, con cambios del 3% y -4% en la mediana, respectivamente.

3.4. Resultados experimentales

3.4.1. Dosis emitida

Las pruebas estándar de los inhaladores de dosis medida fueron desarrolladas inicialmente para el control de calidad y luego se optimizaron para una aplicación sencilla y estandarizada (Copley, 2019). Entre estas pruebas se encuentran la cuantificación de la dosis emitida (DE), la cual se define como la masa de principio activo que sale del orificio atomizador del inhalador en forma de aerosol. En particular, los productos inhalables en suspensión, como el IDM en estudio, exhiben una alta variabilidad que puede influir en la determinación de la dosis emitida y de la distribución del tamaño de partículas en impactadores cuando se requieren múltiples accionamientos (Chierici *et al.*, 2020).

En los ensayos realizados con y sin agitación, los resultados muestran una variación considerable. Tal como se puede ver en la Figura 3.10a, si el inhalador no es agitado entre las actuaciones, la dosis de fármaco emitida es de más del doble respecto a la concentración nominal declarada en el rótulo (lo cual excede el límite superior especificado para el producto). Esta variabilidad se le atribuye a que ocurre una sedimentación del fármaco debido a su diferencia de densidad con el propelente. Chierici *et al.*, (2020) han demostrado que, luego de la agitación, el fármaco se encuentra disperso de manera homogénea en el propelente. Sin embargo, tiempo después de la agitación, se genera un gradiente de suspensión no uniforme dentro del recipiente, encontrándose el fármaco preferentemente depositado en la zona más cercana a la válvula, por lo cual existe una variabilidad entre la dosis declarada y la emitida.

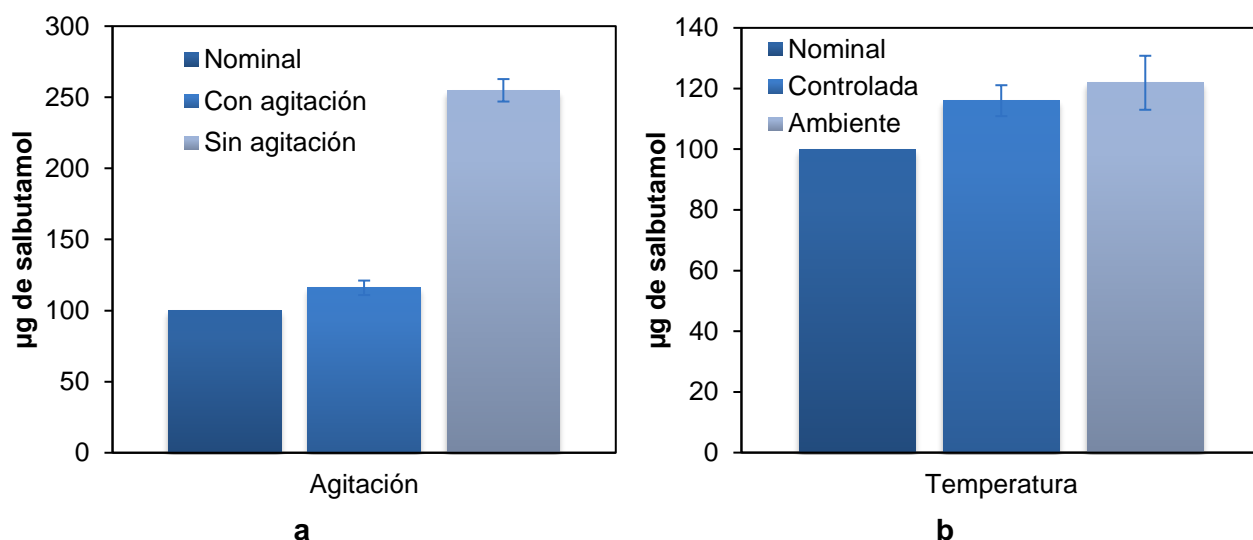


Figura 3.10. Resultados de estabilidad y uniformidad en DUSA: a) influencia de la agitación; b) influencia de la temperatura.

Respecto a los ensayos de uniformidad de dosis y temperatura (Figura 3.10b), se encontró que a temperatura controlada la dosis emitida fue de $116,0 \pm 5,1 \mu\text{g}$, mientras que a temperatura ambiente fue de $121,9 \pm 8,9 \mu\text{g}$. Es decir, la diferencia porcentual entre controlar y no controlar la temperatura no es significativa (5%), pero se observó que la variabilidad entre dosis es mayor cuando la temperatura no está controlada. La temperatura afectaría principalmente a la evaporación del propelente, por lo cual es un factor más importante en la distribución de tamaño de partícula que en la uniformidad de la dosis emitida. Este resultado coincide con lo obtenido previamente con el modelo matemático (Figura 3.9b).

Estos ensayos permitieron concluir que la variabilidad de dosis es menor a temperatura controlada y que la dosis emitida se encuentra dentro de los rangos de variabilidad aceptables según USP (75 – 125% de la dosis declarada). Además, permitieron verificar que la agitación del inhalador es un paso esencial para garantizar la uniformidad de la dosis de la formulación en suspensión del inhalador seleccionado.

3.4.2. Distribución de tamaño aerodinámico

En la Figura 3.11 se muestra el porcentaje de fármaco recuperado en cada etapa del NGI, correspondiéndose a una fracción emitida de $94,5 \pm 0,3\%$. Como se puede observar, la mayor cantidad de dosis que ingresa al impactador se deposita en el PI. Se estima que aproximadamente un 55% del fármaco se deposita en la cavidad bucal y la garganta del sistema respiratorio humano, lo cual es la causa de que una parte significativa de la dosis sea deglutida. Esta situación contribuye, en algunos medicamentos como los corticoides, a la manifestación de efectos secundarios específicos, tales como la candidiasis oral o la disfonía (Sheth *et al.*, 2014; Ye *et al.*, 2017). Este comportamiento ya fue previamente reportado en otros ensayos (Nagel *et al.*, 2002; Sheth *et al.*, 2014; Oliveira *et al.*, 2016; Saeed *et al.*, 2020) y verifica que, cuando se utiliza un IDM, solo una

proporción del fármaco emitido llega al sitio de acción, aún con una técnica correcta de uso del inhalador (Janson, 1998).

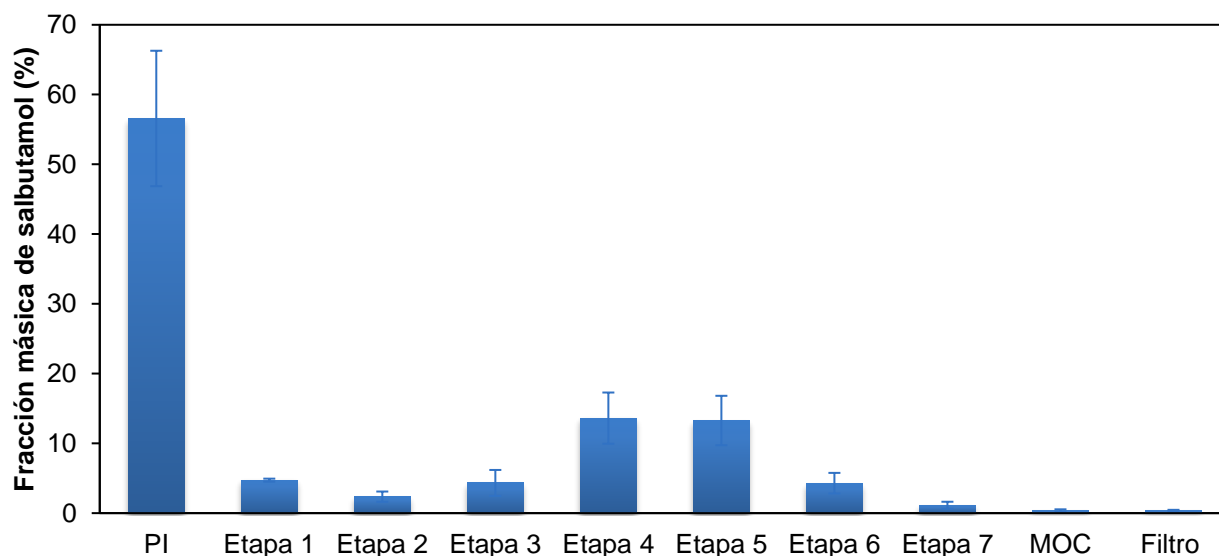


Figura 3.11. Deposición porcentual de partículas en cada una de las etapas del NGI.

La distribución de tamaño aerodinámico de partícula del IDM estudiado presenta un MMAD de 2,7 μm y un GSD de 2,1. Estos valores resultan adecuados para esta formulación dado que el MMAD debe ser menor a 5 μm para el depósito de fármaco en las vías aéreas inferiores (Rau, 2002; Murayama *et al.*, 2019). Por su parte, se obtuvo que $\text{FPF}_{<5\mu\text{m}}$ es de 35,4%, $\text{FPF}_{<3\mu\text{m}}$ es de 24,8% y D_{16} y D_{84} de 1,5 y 6,5 μm respectivamente, datos consistentes con estudios previos realizados a esta formulación (Oliveira *et al.*, 2016; Kunda *et al.*, 2017; Moraga-Espinoza *et al.*, 2018).

Por su parte, los resultados de difracción láser muestran que D_{50} es 3,1 μm , D_{16} es 2,1 μm , D_{84} es 5,0 μm y el *span* es 1,5. A su vez, se obtuvo por DL una $\text{FPF}_{<5\mu\text{m}}$ de 84,3% y $\text{FPF}_{<3\mu\text{m}}$ de 47,0%. Para facilitar su comparación, estos resultados pueden verse gráficamente en la Figura 3.12.

Los resultados de MMAD y D_{50} presentan una diferencia menor al 15%, indicando que ambos métodos de determinación de tamaño son adecuados para la obtención del diámetro más representativo de la distribución. En cuanto al D_{16} , y debido a que las partículas menores a 1 μm tienden a ser exhaladas, los resultados de ambas técnicas coinciden en que sólo una fracción muy pequeña de la formulación se pierde por exhalación.

Además, en ambos casos el D_{84} es adecuado ya que la mayoría de las partículas son menores a 10 μm , lo recomendado para sistemas inhalables (Rau, 2002). El D_{84} de DL implica que el 84% de las partículas son menores a 5 μm . Sin embargo, según la $\text{FPF}_{<5\mu\text{m}}$ solo el 35% de las partículas son respirables. La diferencia se debe a que, como se mencionó, el 55% de las partículas quedan retenidas en el puerto de inducción del NGI, mientras que el método de DL utilizado no considera la deposición de partículas en las vías aéreas superiores (Ziegler y Wachtel, 2005).

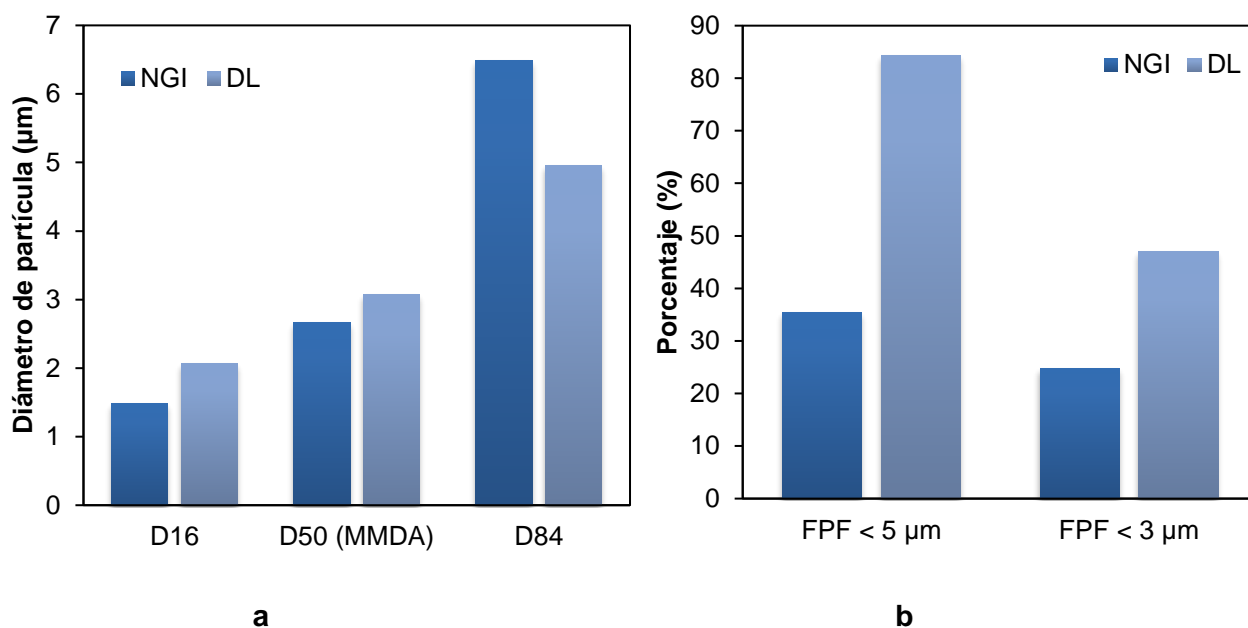


Figura 3.12. Parámetros de distribución de tamaño de partícula y fracción fina de partícula obtenidos mediante ambas técnicas de medición.

3.5. Conclusiones

Los IDM son un producto farmacéutico complejo ya que tienen un flujo interno transitorio, turbulento, bifásico y multicomponente, con transferencia de calor y masa entre fases. Sin embargo, los inhaladores son y seguirán siendo la herramienta terapéutica de elección en el tratamiento de las enfermedades respiratorias.

Se ha derivado matemáticamente un modelo matemático para predecir la distribución del tamaño de partículas generada en un IDM sin parámetros de ajuste. El diámetro medio $d_{D_{no}}$, predicho por el modelo LISA y utilizado por Gavtash *et al.* (2017b) se supuso igual al diámetro de Sauter del PSD. A partir del Principio de Maximización de la Entropía (MEP), se encontró que la PSD está adecuadamente representada por una función log-normal con desviación estándar geométrica igual a 1,56. La PSD predicha por el modelo concuerda con los datos experimentales.

Debido a que el modelo matemático depende de las propiedades físicas del propelente utilizado, la PSD calculada varía en función de éste. El análisis de la fracción de partículas respirables demostró que el aerosol generado por el propelente HFA-134a tiene una mayor fracción de partículas en el rango de 0,5 - 5 micras en un tiempo mayor en comparación con el propelente HFA-227ea. Aunque el modelo predice PSD a una distancia cercana al orificio del IDM, este resultado indica que el HFA-134 produce más partículas de tamaño respirable que el HFA-227ea.

Mediante simulaciones, se verificó que el propelente utilizado en la formulación del aerosol influye en la velocidad y diámetro de las partículas emitidas por el inhalador. Para los dos propelentes estudiados, se observó que las partículas disminuyen su velocidad en un tiempo considerablemente

corto. Finalmente, el modelo desarrollado permite predecir el comportamiento de la pluma de aerosol, constituyendo una importante herramienta para analizar el rendimiento del inhalador.

En cuanto a los resultados experimentales, los ensayos en impactador demostraron la alta deposición orofaríngea del fármaco cuando se utiliza un inhalador solo. De este modo, se verifica lo aconsejado sobre el uso de un espaciador o aerocámara para mejorar la llegada del mismo a las vías respiratorias inferiores.

En resumen, en este capítulo se validó el modelo matemático desarrollado utilizando resultados obtenidos mediante la técnica de difracción láser. Además, se encontró una buena correlación entre esta técnica y los resultados del equipo de impacto en cascada. Ambos métodos de determinación de tamaño de partícula son útiles para evaluar la calidad del IDM de salbutamol. La difracción láser es la opción más simple, rápida y económica. Sin embargo, solo el equipo de impacto en cascada puede discriminar con precisión la fracción de la dosis que realmente puede llegar a los pulmones. Por lo tanto, en los próximos capítulos, se emplearán los resultados del modelo matemático como datos de entrada para el modelo de fluidodinámica computacional, y se utilizarán los datos del equipo de impacto en cascada para validar los resultados del CFD.

3.6. Bibliografía

- Alatrash, A., & Matida, E. (2016). Characterization of medication velocity and size distribution from pressurized metered-dose inhalers by phase Doppler anemometry. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 29(6), 501-513.
- Allen, T. (2003). Powder sampling and particle size determination. *Elsevier*.
- ANSYS Fluent Theory Guide, 2011, ANSYS INC.
- Ashgriz, N. (Ed.). (2011). Handbook of atomization and sprays: theory and applications. Springer Science & Business Media.
- Bhattacharyya, S., & Sogali, B. S., 2018. Inhalation Therapy-Approaches and Challenges. *Asian J Pharm Clin Res*, 11(4), 9-16.
- Brambilla, G., Ganderton, D., Garzia, R., Lewis, D., Meakin, B., & Ventura, P. (1999). Modulation of aerosol clouds produced by pressurised inhalation aerosols. *International journal of pharmaceuticals*, 186(1), 53-61.
- Bustamante, R., & Gaete, L. (2007). Factores determinantes de la calidad de los inhaladores presurizados de dosis medida. *Neumol. pediátr*, 95-100.
- Chierici Verònica, Luca Cavaliere, Alessio Piraino, Davide Paleari, Eride Quarta, Fabio Sonic, Andrea S Melani & Francesca Buttini (2020) Consequences of notshaking and shake-fire delays on the emitted dose of some commercial solution and suspension pressurized metered dose inhalers, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 17:7, 1025-1039, DOI:10.1080/17425247.2020.1767066.
- Clark, A. R. (1991). Metered atomisation for respiratory drug delivery (Doctoral dissertation, Loughborough University).
- Copley, M. (2019). Characterizing the Performance of Metered Dose Inhalers with Add-On Devices: New Methods For Clinically Relevant Testing.
- Crosland BM, Johnson MR, and Matida EA: Characterization of the spray velocities from a pressurized metered dose inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2009; 22:85–98.
- Dumouchel, C. (2009). The maximum entropy formalism and the prediction of liquid spray drop-size distribution. *Entropy*, 11(4), 713-747.
- Dunbar, C. A., Watkins, A. P., & Miller, J. F. (1997). An experimental investigation of the spray issued from a pMDI using laser diagnostic techniques. *Journal of aerosol medicine*, 10(4), 351-368
- Fletcher, G. E. (1975). Factors affecting the atomization of saturated liquids (Doctoral dissertation, Loughborough University).
- Fung, M. C., Inthavong, K., Yang, W., & Tu, J. (2012). CFD modeling of spray atomization for a nasal spray device. *Aerosol Science and Technology*, 46(11), 1219-1226.
- Gavtash, B., Versteeg, H., Hargrave, G., Myatt, B., Lewis, D., Church, T., & Brambilla, G. (2016). Multi-physics theoretical approach to predict pMDI spray characteristics.
- Gavtash, B., Versteeg, H. K., Hargrave, G., Myatt, B., Lewis, D., Church, T., & Brambilla, G. (2017a). Transient flashing propellant flow models to predict internal flow characteristics, spray velocity, and aerosol droplet size of a pMDI. *Aerosol Science and Technology*, 51(5), 564-575
- Gavtash, B., Versteeg, H. K., Hargrave, G., Myatt, B., Lewis, D., Church, T., & Brambilla, G. (2017b). Transient aerodynamic atomization model to predict aerosol droplet size of pressurized metered dose inhalers (pMDI). *Aerosol Science and Technology*, 51(8), 998-1008.
- Ivey, J. W., Lewis, D., Church, T., Finlay, W. H., & Vehring, R. (2014). A correlation equation for the mass median aerodynamic diameter of the aerosol emitted by solution metered dose inhalers. *International journal of pharmaceuticals*, 465(1-2), 18-24.
- Janson S. (1998). National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report. II: Overview and application to primary care. *Lippincott's primary care practice*, 2(6), 578–588.

- Kim, C. S., Trujillo, D., & Sackner, M. A. (1985). Size aspects of metered-dose inhaler aerosols. *American Review of Respiratory Disease*, 132(1), 137-142.
- Kleinstreuer, C., Shi, H., & Zhang, Z. (2007). Computational analyses of a pressurized metered dose inhaler and a new drug-aerosol targeting methodology. *Journal of aerosol medicine*, 20(3), 294-309.
- Kunda, N. K., Hautmann, J., Godoy, S. E., Marshik, P., Chand, R., Krishna, S., & Muttill, P. (2017). A novel approach to study the pMDI plume using an infrared camera and to evaluate the aerodynamic properties after varying the time between actuations. *International Journal of Pharmaceutics*, 526(1-2), 41-49.
- Lefebvre, A. H. (1989). *Atomization and Sprays*, Hemisphere Pub. Corp., New York, 1989.
- Moraga-Espinoza, D. F., Eshaghian, E., Shaver, A., & Smyth, H. D. (2018). Effect of inhalation flow rate on mass-based plume geometry of commercially available suspension pMDIs. *The AAPS Journal*, 20, 1-12.
- Movahednejad, E., & Ommi, F. (2011). Development of Maximum Entropy Method for Prediction of Droplet-size Distribution in Primary Breakup Region of Spray. *International Journal of Chemical and Molecular Engineering*, 5(11), 1012-1018.
- Movahednejad, E., Ommi, F., & Hosseinalipour, S. M. (2010). Prediction of droplet size and velocity distribution in droplet formation region of liquid spray. *Entropy*, 12(6), 1484-1498.
- Murayama, N., Asai, K., Murayama, K., Doi, S., & Kameda, M. (2019). Dry powder and budesonide inhalation suspension deposition rates in asthmatic airway-obstruction regions. *Journal of Drug Delivery*, 2019(1), 3921426.
- Nagel, M. W., Wiersema, K. J., Bates, S. L., & 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. *Journal of aerosol medicine*, 15(4), 427-433.
- Newman, S. P. (2005). Principles of metered-dose inhaler design. *Respiratory care*, 50(9), 1177-1190.
- Noakes, T., & Corr, S., 2016. The future of propellants for pMDIs. *Drug Delivery to the Lungs*, 27, 61-64.
- Oliveira, R. F., Ferreira, A. C., Teixeira, S. F., Teixeira, J. C., & Marques, H. C. (2013). pMDI spray plume analysis: a CFD study. *In Proceedings of the World Congress on Engineering* (Vol. 3).
- Oliveira, R. F., Teixeira, S. F. C. F., Cabral-Marques, H. M., & Teixeira, J. C. F. (2016, June). Space Chamber devices in vitro performance evaluation at constant flow. *In Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* (Vol. 29, No. 3, pp. A3-A4).
- Pharmacopeia, U. S. (2008). USP 797: Pharmaceutical Compounding-Sterile Preparations. In The United States Pharmacopeial Convention.
- Pilcer, G., & Amighi, K., 2010. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *International journal of pharmaceutics*, 392(1-2), 1-19.
- Pritchard, J. N., 2020. The climate is changing for metered-dose inhalers and action is needed. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 3043.
- Rau, J. L. (2002). *Respiratory care pharmacology*. Mosby Incorporated.
- Rogueda, P. G., 2003. HPFP, a model propellant for pMDIs. *Drug development and industrial pharmacy*, 29(1), 39-49.
- Rubin, B. K., & Fink, J. B. (2005). Optimizing aerosol delivery by pressurized metered-dose inhalers. *Respiratory Care*, 50(9), 1191-1200.
- Saeed, H., Abdelrahim, M. E., Rabea, H., & Salem, H. F. (2020). Evaluation of disposable and traditional accessory devices for use with a pressurized metered-dose inhaler. *Respiratory care*, 65(3), 320-325.
- Schultz, R.K. (1995). Drug delivery characteristics of metered-dose inhalers. *Journal of allergy and clinical immunology*, 96(2), 284-287.
- Sellens, R. W., & Brzustowski, T. A. (1986). A simplified prediction of droplet velocity distributions in a spray. *Combustion and flame*, 65(3), 273-279.

- Senecal, P. K., Schmidt, D. P., Nouar, I., Rutland, C. J., Reitz, R. D., & Corradini, M. L. (1999). Modeling high-speed viscous liquid sheet atomization. *International Journal of Multiphase Flow*, 25(6-7), 1073-1097.
- Shaik and Versteeg (2008). Model for the prediction of internal flow conditions in pressurized metered dose inhalers (pMDIs). *Drug delivery to the lungs*, 19, 10-12.
- Sheth, P., Bertsch, M. D., Knapp, C. L., & Myrdal, P. B. (2014). In vitro evaluation of nonconventional accessory devices for pressurized metered-dose inhalers. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 113(1), 55-62.
- Sheth, P., Stein, S. W., & Myrdal, P. B. (2014). Factors influencing aerodynamic particle size distribution of suspension pressurized metered dose inhalers. *Aaps Pharmscitech*, 16(1), 192-201.
- Smyth, H., Hickey, A. J., Brace, G., Barbour, T., Gallion, J., & Grove, J. (2006). Spray pattern analysis for metered dose inhalers I: orifice size, particle size, and droplet motion correlations. *Drug development and industrial pharmacy*, 32(9), 1033-1041.
- Stein, S. W., Sheth, P., & Myrdal, P. B. (2012). A model for predicting size distributions delivered from pMDIs with suspended drug. *International journal of pharmaceuticals*, 422(1-2), 101-115.
- Versteeg, H. K., Hargrave, G. K., & Kirby, M. (2006). Internal flow and near-orifice spray visualizations of a model pharmaceutical pressurized metered dose inhaler. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 45, No. 1, p. 028). IOP Publishing.
- Wallis, G. B. (2020). One-dimensional two-phase flow. Courier Dover Publications.
- Ye, Q., He, X. O., & D'Urzo, A. (2017). A review on the safety and efficacy of inhaled corticosteroids in the management of asthma. *Pulmonary Therapy*, 3, 1-18.
- Ziegler, J., & Wachtel, H. (2005). Comparison of cascade impaction and laser diffraction for particle size distribution measurements. *Journal of aerosol medicine*, 18(3), 311-324.

La mejor forma de predecir el futuro es crearlo.

Dennis Gabor

Capítulo 4.

Desarrollo del modelo de fluidodinámica computacional

Capítulo 4 – Desarrollo del modelo de fluidodinámica computacional

4.1. Introducción

La fluidodinámica computacional (CFD, por sus siglas en inglés) es la rama de la mecánica de fluidos que utiliza métodos numéricos y algoritmos para analizar y resolver problemas relacionados con el flujo de fluidos. Es una herramienta valiosa para caracterizar campos de flujo mediante la predicción de distribuciones de velocidad, presión y tensiones cortantes, perfiles de temperatura, cálculo de fuerzas y momentos y la visualización de estructuras de flujo complejas como los vórtices. Esto posibilita obtener información sobre cómo funcionan diversos productos y procesos, facilitando la resolución de problemas y evaluación de nuevos diseños (Adair *et al.*, 2014). Actualmente, la CFD se utiliza en una amplia gama de aplicaciones (Viviani *et al.*, 2021, Toparlar *et al.*, 2017). En el ámbito de la salud y de las industrias farmacéutica y de dispositivos médicos, se pueden mencionar la simulación de flujos sanguíneos en arterias y venas (Jafari *et al.*, 2009; Fatahian *et al.*, 2018), análisis de flujos de fluidos en procesos industriales o diseño de equipos (Ghorbani, 2016; Babnik *et al.*, 2020; Fernandes del Pozo *et al.*, 2022), diseño de variados tipos de producto (Ruzycki *et al.*, 2013; Lei *et al.*, 2013; Hemamanjushree & Tippavajhala, 2020; Yazdanpanah, 2020). El bajo costo asociado de las simulaciones CFD, junto con la precisión de los resultados que puede proveer y su capacidad para ser comparados con datos experimentales, permite la construcción de prototipos virtuales como una etapa previa al diseño de productos. Además, las simulaciones pueden proporcionar información sobre regiones críticas que no son fácilmente accesibles para medición o visualización, lo que las posiciona como una alternativa competitiva al estudio de prototipos físicos y ensayos *in vitro* (Augusto *et al.*, 2016; Malinauskas *et al.*, 2017; Ratkovich *et al.*, 2020; ESSS, 2023).

El uso de CFD implica resolver numéricamente las ecuaciones fundamentales que describen el comportamiento de fluidos, como las ecuaciones de conservación de masa, momento y energía. La mayoría de los problemas de ingeniería implica el cálculo de flujos complejos, como flujos turbulentos con intercambio térmico, flujos con velocidad supersónica o con reacciones químicas, entre otros (ANSYS, 2017). Cada tipo de flujo presenta sus propias particularidades y retos para la simulación CFD, por lo cual los resultados pueden obtenerse en minutos, horas o incluso meses. Sin embargo, el tiempo de simulación depende del enfoque numérico utilizado, del nivel de precisión exigido a los resultados y de la capacidad de procesamiento computacional disponible (Sharma, 2021).

En el contexto de esta tesis doctoral, la simulación CFD permite analizar la performance de las aerocámaras, en función de la fracción de partículas que abandona el dispositivo. Además, es posible relacionar la dosis administrada de fármaco y las características del flujo de aire con la

geometría interna del dispositivo. Por otro lado, CFD ofrece la posibilidad de estudiar diferentes geometrías de dispositivos y evaluar su eficacia en la administración de medicamentos con una inversión baja al reducir la necesidad de prototipos experimentales (Oliveira *et al.*, 2012). Por esta razón, en este capítulo se describe la metodología que se debe llevar a cabo en la simulación de VHCs.

Para modelar un problema de CFD, se debe seguir una serie de pasos, esquematizados en la Figura 4.1.

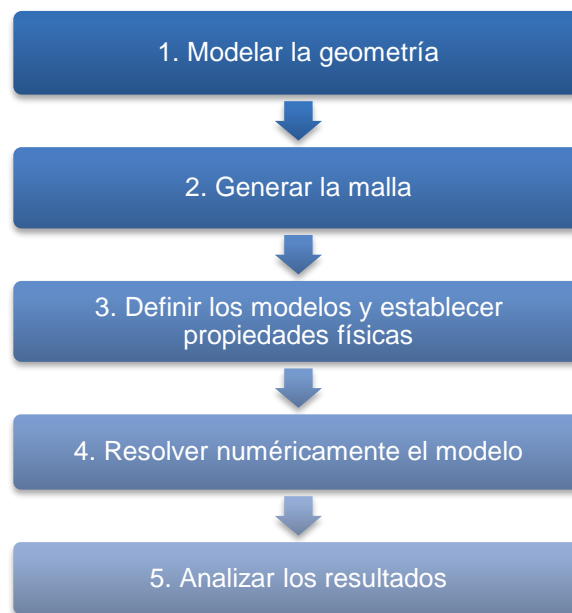


Figura 4. 1. Pasos para modelar un sistema en CFD.

Como indica la Figura 4.1, el primer paso de la simulación CFD consiste en la creación o importación de la geometría del problema desde un programa CAD. Se debe mantener la geometría inicial y sus características más relevantes para el flujo, pero simplificando aquellos detalles que desde el punto de vista fluidodinámico sean despreciables.

La segunda etapa del proceso de simulación CFD es generar el mallado del dominio computacional, que implica dividir el dominio físico a simular en una serie de elementos más pequeños, que forman una malla. Cada elemento o celda de la malla representa una porción del dominio y en cada una de ellas se resuelven las ecuaciones fundamentales que describen el comportamiento del fluido. Cuanto más pequeñas sean las celdas, más precisa será la simulación, pero con mayor costo computacional. La forma de las celdas puede ser variada (hexaédrica, tetraédrica, prismática) y el tamaño de las mismas puede cambiar de una región a otra. Esto permite que, en zonas donde se esperan grandes variaciones de alguna variable (principalmente velocidad o presión), se acumule un mayor número de celdas para poder capturar y simular correctamente los efectos que allí ocurren. Los softwares CFD ofrecen herramientas que permiten realizar el mallado de manera más o menos automática, brindando al usuario la capacidad de seleccionar diversas opciones de mallado. Sin embargo, no todos los mallados generarán resultados de simulación precisos. Por esta

razón, es crucial llevar a cabo una verificación del mallado, evaluando (luego de la resolución numérica de la etapa 4) cómo cambian los resultados de la simulación en respuesta a determinadas modificaciones de la malla (Celik *et al.*, 2008).

Como ejemplo para ilustrar el proceso de simulación CFD, se considera un sistema bidimensional como el mostrado en la Figura 4.2a. En este sistema, se introduce un flujo de aire con una velocidad de 0,1 metros por segundo. Además, como componente adicional, se incorporan gotas de agua con un diámetro de 1,5 micras y una velocidad inicial de 40 metros por segundo. Luego de digitalizar el sistema mediante el software ANSYS Design Modeler (etapa 1), se procedió a realizar el mallado de la geometría mediante el software ANSYS Meshing. La Figura 4.2b muestra el resultado obtenido después de completar el proceso de mallado. En particular, el mallado realizado consta de 56.800 celdas computacionales. Las ecuaciones del modelo matemático se resolverán dentro de cada celda computacional.

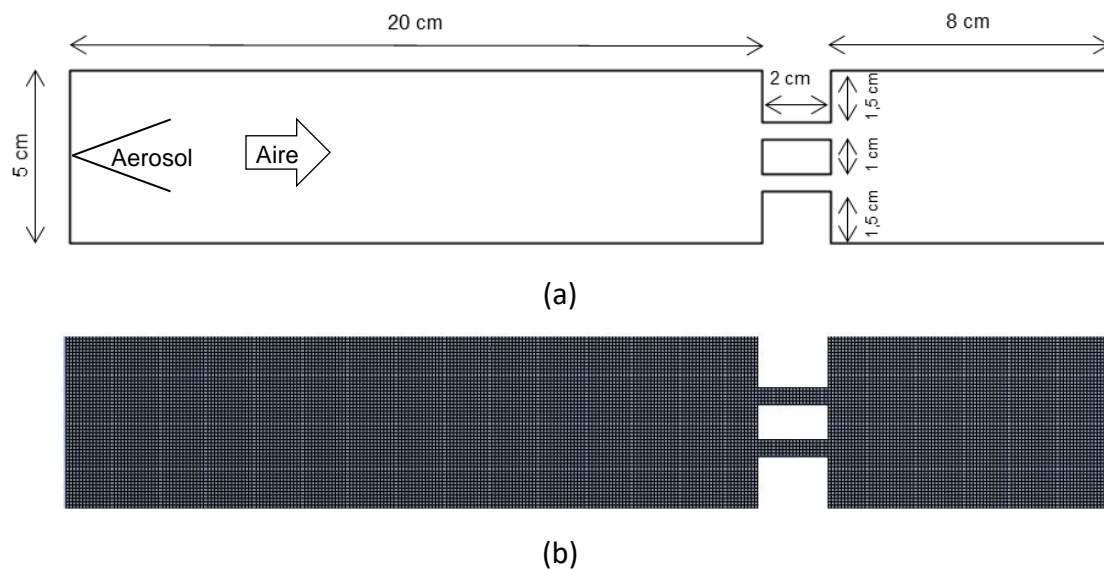


Figura 4.2. a) Esquema de sistema en estudio para el desarrollo de ejemplo. b) Mallado uniforme del sistema.

En la etapa 3 (Figura 4.1), se establecen las ecuaciones y modelos matemáticos que describen el movimiento del fluido, así como sus propiedades físicas. Además, se definen las condiciones de borde en paredes, entradas y salidas. El conocimiento del usuario sobre las características específicas del proceso a simular desempeña un papel fundamental en la identificación de un modelo matemático adecuado para garantizar resultados precisos y representativos (Sharma, 2021).

En la etapa 4 del proceso de simulación CFD se realiza la resolución numérica del modelo matemático. El usuario selecciona el método numérico, criterios de convergencia, tolerancia a los errores de discretización, entre otros.

En la última etapa, se debe realizar un post procesamiento de la solución obtenida. Esto implica examinar visual y cuantitativamente las variables clave para comprender el comportamiento del

fluido en el sistema. La comparación con datos experimentales o teóricos permite validar la precisión de la simulación. Cabe destacar que este proceso no es lineal y puede requerir iteraciones (por ejemplo, los resultados obtenidos podrían indicar deficiencias en la malla creada durante la etapa 2). La retroalimentación continua, la validación y la mejora del modelo son esenciales para obtener resultados confiables y representativos del fenómeno estudiado.

A modo de ejemplo para ilustrar qué resultados ofrece la simulación CFD, en las figuras 4.3, 4.4 y 4.5 se presentan tres resultados obtenidos en ANSYS Fluent luego de resolver el sistema de la Figura 4.2. En la Figura 4.3 se muestran las líneas de corriente del aire, las cuales ofrecen una representación visual de la dirección instantánea del flujo, coloreadas según la magnitud de velocidad. En las zonas cercanas a las paredes se puede observar que las líneas son azules, indicando velocidad nula asociada a la condición de borde de no deslizamiento. Por la ecuación de continuidad, se sabe que el flujo se acelerará y desacelerará al atravesar regiones convergentes y divergentes respectivamente. Esto puede observarse con las líneas color rojo en la zona más estrecha del sistema indicando una alta velocidad (0,6 m/s). Luego, debido a la brusca expansión del dominio, el aire disminuye su velocidad hacia la salida. Además, se puede observar recirculación de fluido en la sección posterior a la reducción de área. En general, las zonas de recirculación son regiones donde el flujo de aire tiende a moverse con menor velocidad y en trayectorias circulares en lugar de avanzar en una sola dirección, lo que puede afectar el transporte y la dispersión de gotas y producir deposición de las mismas en las paredes internas del sistema. Este comportamiento puede tener consecuencias significativas en el transporte y dispersión de gotas, así como en la posible deposición de estas partículas en las paredes internas del sistema.

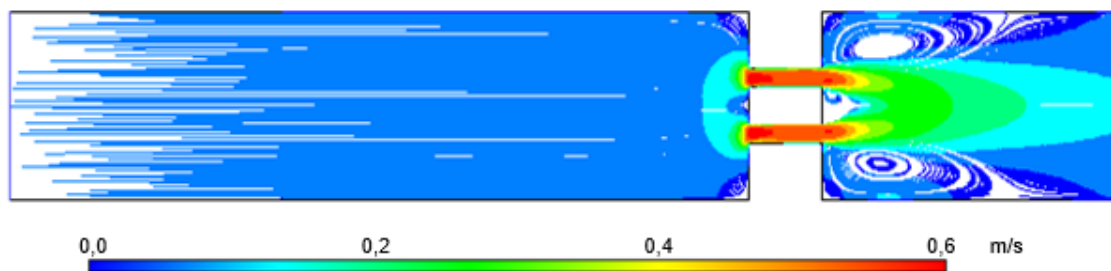


Figura 4.3. Líneas de corriente de aire con color según magnitud de velocidad (gráfico demostrativo).

Los resultados de simulación CFD también pueden visualizarse mediante gráficos de contorno, los cuales muestran la distribución espacial de una variable específica (por ejemplo, presión, velocidad, temperatura) con colores diferentes para representar niveles constantes de la variable. En particular, la Figura 4.4 representa un gráfico de contorno de energía cinética turbulenta, variable que cuantifica la intensidad de la turbulencia en el flujo de aire (ver Sección 4.3.2). Las áreas con mayor energía cinética turbulenta indican zonas donde el flujo de aire experimenta una turbulencia más intensa, mientras que las áreas con menor energía cinética turbulenta sugieren regiones de flujo más ordenado. Se observa que la turbulencia es mayor al inicio de la zona convergente, alcanzando

un nuevo máximo en la salida de dicha región. Dado que en esta zona la energía cinética turbulenta es más elevada, es razonable esperar una mayor dispersión de las gotas de líquido.

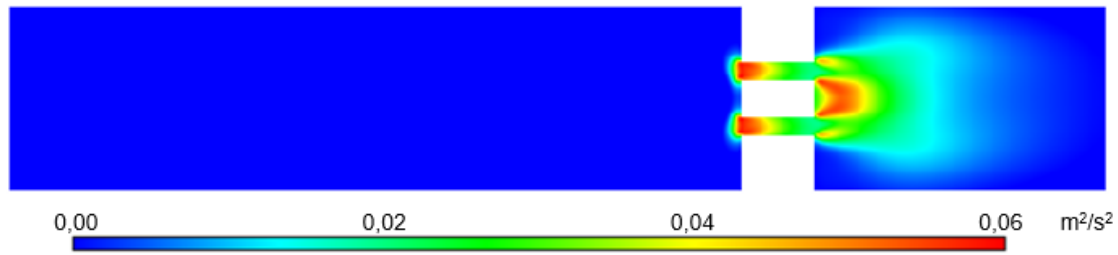


Figura 4.4. Contorno de energía cinética turbulenta (gráfico demostrativo).

En el contexto de las simulaciones CFD, una "inyección" se refiere al proceso de introducir partículas o gotas dentro del dominio computacional en el que se está realizando la simulación de dinámica de fluidos computacional (CFD). La inyección de partículas implica especificar las características de las partículas que se introducirán en el dominio, como su tamaño, velocidad inicial, distribución espacial y cualquier otra propiedad relevante. En cuanto a la inyección de gotas de agua para el ejemplo mostrado, en la Figura 4.5 se presentan sus trayectorias coloreadas según su magnitud de velocidad. Se observa que, si bien ingresan al sistema a 40 m/s, las gotas rápidamente se desaceleran alcanzando prácticamente la velocidad del aire. La máxima velocidad que toman estas gotas es de 0,6 m/s y se da en la región convergente del sistema, al igual que ocurre con el aire. Luego, las trayectorias se vuelven caóticas debido a la turbulencia del fluido y una fracción de las mismas se dirige a las zonas de recirculación del aire (Figura 4.5).

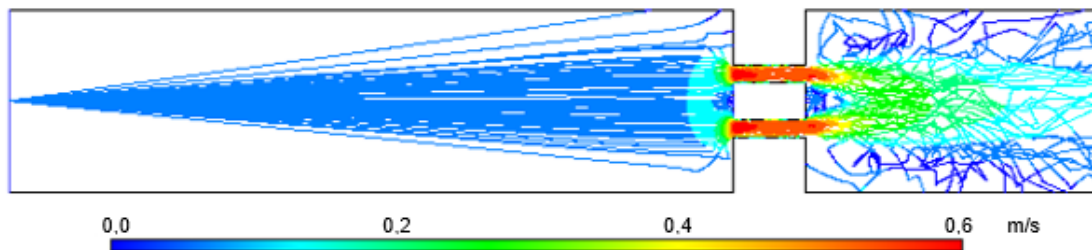


Figura 4.5. Trayectorias de la inyección de gotas de agua coloreadas según magnitud de velocidad (gráfico demostrativo).

Es importante señalar que debido a la dependencia de los resultados con respecto al mallado, se observan trayectorias que presentan un comportamiento poco natural. Esto se debe a que la malla empleada en la Figura 4.2 no es adecuada para modelar un flujo turbulento, lo que impide resolver correctamente los perfiles de velocidad en las zonas de área reducida. En consecuencia, los resultados mostrados en las Figuras 4.3, 4.4 y 4.5 deben interpretarse como cualitativos y de carácter demostrativo, ya que ilustran el tipo de resultados que se pueden obtener mediante la metodología de CFD. Estos resultados proporcionan una base preliminar para la explicación y discusión detallada de los conceptos que se desarrollarán en profundidad en secciones posteriores.

En esta tesis, para llevar a cabo todos los pasos de simulación mencionados se utilizará el software ANSYS Fluent 19.0, el cual utiliza el método de volúmenes finitos².

4.2. Modelo CFD de aerocámaras

4.2.1. Geometría y mallado

La geometría 3D de las aerocámaras fue generada en ANSYS Design Modeler. En la Figura 4.6 se muestran las geometrías modeladas para las aerocámaras ACP y SC. El dominio computacional se extiende en todos los casos más allá del orificio de salida al flujo que se desarrolla antes de salir del dominio para evitar influencias significativas en los resultados.

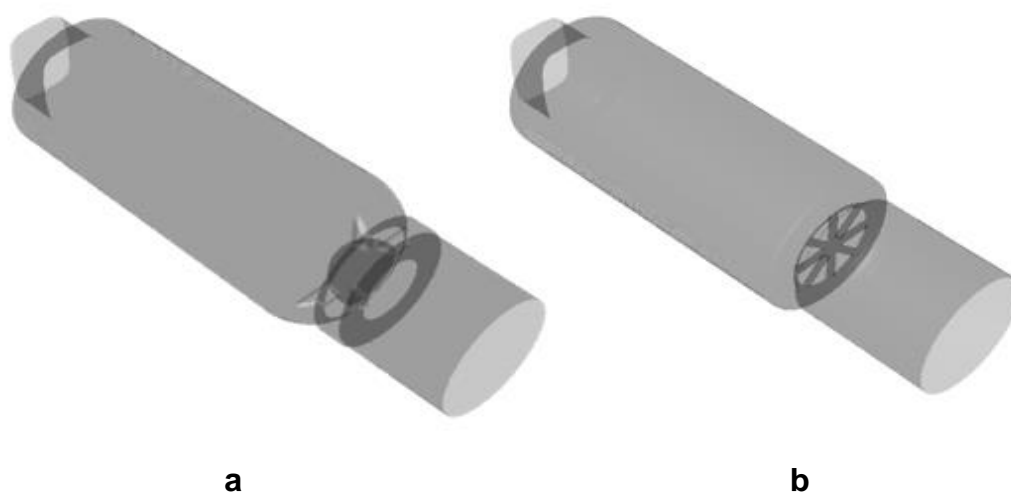


Figura 4.6. Representación geométrica de las aerocámaras simuladas en CFD: a) ACP; b) SC.

La generación de mallas para todas las simulaciones CFD se llevó a cabo utilizando el software ANSYS Meshing. Debido a la complejidad de las geometrías utilizadas, no fue posible crear mallas uniformes, es decir con todas las celdas de igual tamaño. Por lo tanto, en todas las simulaciones, las mallas estuvieron compuestas por celdas tetraédricas y prismáticas de diferentes tamaños, siguiendo las metodologías sugeridas en la literatura (Liu *et al.*, 2010; Frank-Ito *et al.*, 2016). Se utilizaron algoritmos automatizados para la generación del mallado, los cuales consideran la proximidad entre superficies y aplican refinamientos de malla en zonas de sección reducida.

Utilizando la metodología propuesta por Celik *et al.* (2008), se realizó un análisis de precisión e independencia del mallado. En particular, se evaluó el Índice de Convergencia de Grilla Fina (GCI) con los valores de velocidad en la dirección axial X en una sección transversal posterior a la válvula VHC, donde la turbulencia es mayor y el refinamiento de la malla es más importante. Además, se

² Técnica numérica utilizada para aproximar y resolver ecuaciones diferenciales parciales que describen a los modelos físicos en dominios tridimensionales. Consiste en dividir al volumen en estudio en pequeñas celdas o volúmenes finitos, en las cuales se calcula cómo cambian las propiedades físicas, tales como la velocidad de flujo o la temperatura, en cada uno de estos volúmenes. Estos cálculos se realizan de forma iterativa para proporcionar una descripción detallada del comportamiento del sistema en su conjunto.

monitoreó la misma variable para un plano ubicado aguas arriba de la válvula y la caída de presión total a través del dispositivo. Las simulaciones se realizaron con tres tamaños de elementos de malla diferentes, manteniendo constantes los refinamientos de la malla, cuyos resultados se presentan en la Tabla 4.1. Dado que los resultados de velocidad para las dos cuadrículas más finas fueron similares, los errores obtenidos son aceptables y un mayor refinamiento de la malla aumentaría significativamente el tiempo de cálculo con un aumento insignificante en la precisión.

Tabla 4.1. Análisis de independencia del mallado para cada VHC.

	ACP	SC
Elementos	140.523; 311.046; 703.052	150.830; 322.627; 708.156
Error relativo aproximado (e_a)	0,006%	1,39%
GCI	0,0006%	1,76%

Las buenas prácticas en simulación CFD sugieren que una vez creadas las mallas se verifique su calidad utilizando determinadas métricas. Esto se debe a que la calidad del mallado es fundamental en la precisión y estabilidad de la solución de los cálculos numéricos. Si un mallado tiene muchos elementos muy sesgados, se producirán dificultades en la convergencia y el sistema puede no ser físicamente representativo. En esta tesis se utilizó como métrica de calidad la asimetría (*skewness*). Los elementos con asimetría cercana a 0 son perfectos, mientras que los cercanos a 1 son de muy mala calidad. Para estos mallados, la asimetría fue de $0,1698 \pm 0,1319$ y $0,1555 \pm 0,1358$ para ACP y SC, respectivamente, indicando una buena calidad de mallado.

4.2.2. Modelo matemático: fase gas

Con respecto al modelo matemático CFD, se supuso que el flujo de aire era incompresible y newtoniano. La ecuación de continuidad, que expresa matemáticamente el principio de conservación de masa, es:

$$\frac{\partial \rho_a}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_a \vec{u}_a) = 0 \quad (4.1)$$

Además, la ecuación de conservación de momento es:

$$\frac{\partial}{\partial t} (\rho_a \vec{u}_a) + \nabla \cdot (\rho_a \vec{u}_a \vec{u}_a) = -\nabla p + \nabla \cdot \bar{\bar{\tau}}_a + \rho_a \vec{g} \quad (4.2)$$

Debido al enfoque de ecuaciones RANS (Reynolds-Averaged Navier-Stokes) adoptado, \vec{u}_a es la velocidad del aire (es decir, sin considerar los cambios fluctuantes causados por la turbulencia). ρ_a , p , \vec{g} y $\bar{\bar{\tau}}_a$ corresponden a la densidad del aire, la presión, la aceleración de la gravedad y el tensor

de tensión del gas, respectivamente. Como se supone que el aire es incompresible, el tensor de tensión del gas se puede escribir como (White, 2009):

$$\bar{\tau}_a = (\mu_a + \mu_{t,a})(\nabla \vec{u}_a - \nabla \vec{u}_a^T) \quad (4.3)$$

donde μ_a y $\mu_{t,a}$ son la viscosidad molecular y turbulenta del aire, respectivamente. La ecuación de momento (Ecuación 4.2) se basa en el enfoque RANS (Reynolds-Averaged Navier-Stokes). Bajo este enfoque, los valores instantáneos de velocidad se consideran formados por la suma de valores promedio y fluctuaciones de velocidad. Mientras que la Ecuación 4.2 proporciona el valor promedio de las velocidades, las fluctuaciones intervienen en el balance de momento a través de la viscosidad turbulenta (White, 2009).

Para representar los efectos de la turbulencia, y de acuerdo al modelo $k - \varepsilon$ estándar (Jalili *et al.*, 2002; Abreu *et al.*, 2008; Silva *et al.*, 2009; Rebelo *et al.*, 2009; Oliveira *et al.*, 2012; Oliveira *et al.*, 2014), la viscosidad turbulenta se calcula como (Launder & Spalding, 1972):

$$\mu_{t,a} = C_\mu \rho_a \frac{k^2}{\varepsilon} \quad (4.4)$$

donde k y ε son la energía cinética de la turbulencia y la tasa de disipación de la turbulencia, respectivamente, y C_μ es una constante (ANSYS, 2017). k y ε se obtienen resolviendo las siguientes ecuaciones de transporte:

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho_a k) + \nabla \cdot (\rho_a \vec{u}_a k) = \nabla \cdot \left[\left(\mu_a + \frac{\mu_{t,a}}{\sigma_k} \right) \nabla k \right] + G_k - \rho_a \varepsilon \quad (4.5)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho_a \varepsilon) + \nabla \cdot (\rho_a \vec{u}_a \varepsilon) = \nabla \cdot \left[\left(\mu_a + \frac{\mu_{t,a}}{\sigma_\varepsilon} \right) \nabla \varepsilon \right] + C_{1\varepsilon} G_k \frac{\varepsilon}{k} - C_{2\varepsilon} \rho_a \frac{\varepsilon^2}{k} \quad (4.6)$$

donde G_k es la generación de energía cinética de turbulencia debido a los gradientes de velocidad media:

$$G_k = \mu_{t,g} (\nabla \vec{u}_a + \nabla \vec{u}_a^T) : \nabla \vec{u}_a \quad (4.7)$$

Para todas las simulaciones realizadas se mantuvieron por defecto los siguientes valores del modelo $k - \varepsilon$ estándar: $C_\mu = 0.09$, $C_{1\varepsilon} = 1.44$, $C_{2\varepsilon} = 1.92$, $\sigma_k = 1$ and $\sigma_\varepsilon = 1.3$.

Se realizaron simulaciones adicionales con el modelo $k - \varepsilon$ realizable y con funciones de pared escalables. La comparación de los resultados de la simulación con los dos modelos de turbulencia indicó cambios insignificantes en los resultados de las velocidades del aire y las trayectorias de las partículas. Por esta razón se decidió trabajar con el modelo $k - \varepsilon$ standard. Con respecto al modelado de la turbulencia en la pared, simulaciones preliminares indicaron valores de y^+ cercanos a 1. Por lo tanto, siguiendo las prácticas recomendadas de simulación CFD (ANSYS, 2017), se

seleccionó el tratamiento mejorado de pared (EWT, *Enhanced Wall Treatment*, en inglés) para representar los efectos turbulentos en las celdas adyacentes a la superficie interna de los dispositivos.

Se realizaron simulaciones exploratorias considerando y despreciando el efecto de la gravedad, obteniendo que la deposición de partículas fue similar para ambos casos. Por lo tanto, las siguientes simulaciones se realizaron sin considerar la gravedad. Además, esto permitió aprovechar la simetría del dominio computacional y simular solo la mitad de cada VHC, lo que, a su vez, reduce el costo computacional.

4.2.3. Modelo matemático: fase particulada

Para determinar la fracción de aerosol emitida a partir de las simulaciones, se consideró la distribución de tamaño de partícula experimental obtenida para el IDM. Las simulaciones CFD se realizan suponiendo partículas esféricas con una densidad de 1 g/cm^3 , de modo que los diámetros de las partículas pueden considerarse aerodinámicos.

Las trayectorias de las partículas de aerosol se obtienen mediante el Modelo de Fase Discreta (o DPM por las siglas en inglés de *Discrete Phase Modeling*), que implica el seguimiento de partículas individuales utilizando la ley de movimiento de Newton. En esta tesis se consideró que los aerosoles rociados están suficientemente diluidos, de tal modo que la influencia de las partículas en el aire y las interacciones partícula a partícula sean despreciables (Rubin & Fink, 2005). Como se detalla en el Capítulo 3, el modelo matemático del IDM ya incorpora la evaporación del propelente en la distribución de tamaño de partícula y la velocidad del aerosol generado (ver Sección 3.2). Dado que la simulación CFD se centra en describir las trayectorias de las partículas luego de ser emitidas por el IDM, se desprecia la influencia de la evaporación en el interior del dispositivo para el modelo CFD. Entonces, se considera que el tamaño de cada partícula permanece constante durante su trayectoria. Bajo estas consideraciones, el balance de fuerzas para cada partícula es:

$$\frac{d\vec{u}_p}{dt} = \frac{3C_D}{4d_p} |\vec{u}_{a,ins} - \vec{u}_p| (\vec{u}_{a,ins} - \vec{u}_p) - \left(1 - \frac{\rho_a}{\rho_p}\right) \vec{g} \quad (4.8)$$

donde \vec{u}_p y ρ_p son la velocidad y la densidad de las partículas, respectivamente. La resolución de la Ecuación 8 permite obtener la velocidad de la partícula. Además, la trayectoria de cada una de ellas se calcula integrando \vec{u}_p .

C_D es el coeficiente de arrastre, que depende del régimen de flujo. Se selecciona la siguiente correlación desarrollada por Morsi y Alexander para partículas esféricas (ANSYS, 2017):

$$C_D = a_1 + \frac{a_2}{Re} + \frac{a_3}{Re^2} \quad (4.9)$$

donde a_1 , a_2 y a_3 son parámetros considerados constantes en diferentes rangos del número Re :

$$Re = \frac{\rho_a d_p |\vec{u}_{a,ins} - \vec{u}_p|}{\mu_a} \quad (4.10)$$

En el primer término del lado derecho de la Ecuación 10 (que representa la fuerza de arrastre entre el aire y la partícula), $\vec{u}_{a,ins}$ representa la velocidad instantánea del aire:

$$\vec{u}_{a,ins} = \vec{u}_a + \vec{u}'_a \quad (4.11)$$

donde \vec{u}'_a es la velocidad fluctuante del aire.

El uso de $\vec{u}_{a,ins}$ en lugar de \vec{u}_a en la Ecuación 4.8 permite predecir la dispersión de las partículas debido a los efectos de la turbulencia del aire.

En un flujo turbulento, la trayectoria de las partículas se ve afectada por las fluctuaciones turbulentas en la velocidad causadas por los remolinos. De acuerdo a Farkas *et al.* (2018), Thomas & Longest (2022) y Zhang & Wei (2023), entre otros, la dispersión del aerosol por efectos turbulentos se representa por medio del enfoque de caminata aleatoria (o RWM, por las siglas en inglés de *random walk model*), como parte del modelo DPM. De acuerdo con este enfoque, el valor de u'_a para la i -ésima coordenada espacial se calcula como:

$$u'_{a_i} = \zeta \sqrt{\frac{2k}{3}} \quad (4.12)$$

donde ζ es un número aleatorio normalmente distribuido. u'_{a_i} se mantiene constante durante un intervalo de tiempo dado por la vida útil característica de los remolinos τ_e , de modo que los componentes de la velocidad fluctuante son funciones discretas constantes por tramos del tiempo de integración.

Se asume que la partícula interactúa con el remolino de aire durante un intervalo igual al menor valor entre el tiempo de vida del remolino τ_e y el tiempo de cruce del remolino t_{cross} . Cuando se alcanza este tiempo mínimo, se actualiza la velocidad instantánea aplicando un nuevo valor de τ_e y t_{cross} . Estos tiempos se calculan respectivamente como (Dufresne *et al.*, 2009):

$$\tau_e = 2C_L \frac{k}{\varepsilon} \quad (4.13)$$

$$t_{cross} = -\frac{\rho_p d_p^2}{18\mu_a} \ln \left(1 - \frac{18\mu_a C_L k^{\frac{3}{2}}}{1.225\rho_p d_p^2 \varepsilon |\vec{u}_{a,ins} - \vec{u}_p|} \right) \approx \frac{C_L k^{\frac{3}{2}}}{1.225\varepsilon |\vec{u}_{a,ins} - \vec{u}_p|} \quad (4.14)$$

C_L es la constante de escala de tiempo, cuyo valor se describe más abajo.

Debido a que el modelo RWM es un enfoque de seguimiento estocástico, ANSYS Fluent calcula la trayectoria de las partículas para una cantidad suficiente de partículas representativas. El número

de trayectorias debe ser lo suficientemente grande para que los resultados de la simulación sean independientes de su número. Para definir un número adecuado de trayectorias, se realizó un análisis de sensibilidad, utilizando la VHC ACP como referencia, explorando cómo influye el número de trayectorias en la fracción depositada en la aerocámara. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 4.7. Como se puede observar, si RWM está desactivado (es decir, el número de trayectorias se establece en 0), la retención de las partículas en el cuerpo de la aerocámara es del 100%. Esto se debe a que, sin una dispersión turbulenta de las partículas, todas impactan en el centro del asiento de la válvula. Por otro lado, para tres o más trayectorias, un aumento en su número no conduce a un cambio significativo en la deposición de partículas. Además, la Figura 4.7 indica que la variación de la fracción retenida en función del número de trayectorias es similar para todos los tamaños de partículas simuladas excepto para 12,2 micras, aunque cabe señalar que el aerosol emitido por el IDM tiene sólo un 10% de partículas mayores que este diámetro. Por lo tanto, se determina que, para el resto de las simulaciones computacionales, mantener el número de trayectorias en 3 es adecuado.

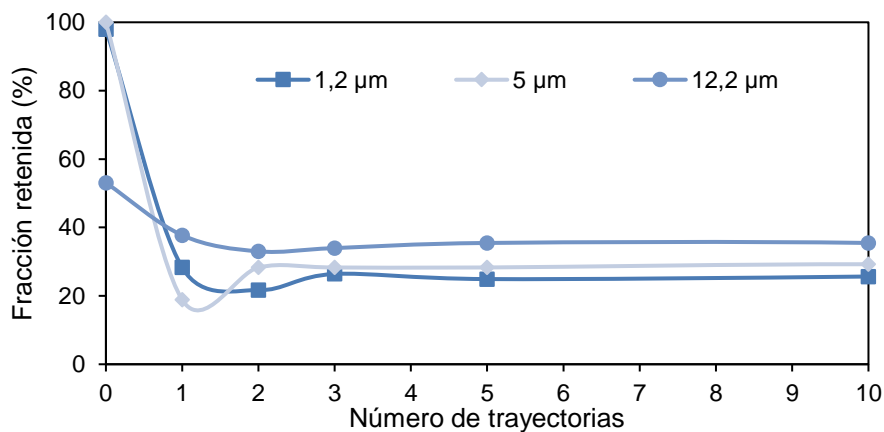


Figura 4.7. Variación de la fracción retenida de partículas según el número de trayectorias.

El principal parámetro del modelo RWM es la constante de escala de tiempo C_L . No existe una ley o valor universal de C_L para todas las aplicaciones (Yan *et al.*, 2020). ANSYS Fluent recomienda establecer su valor predeterminado en 0,15 para el modelo de turbulencia $k-e$. Sin embargo, se realizó un análisis de la influencia del valor de C_L en la deposición de partículas. Los resultados, presentados en la Figura 4.8 muestran que la retención de partículas en el dispositivo es altamente sensible al valor de C_L . De hecho, valores de C_L en el rango de 0,05 a 1 han sido reportados en la literatura para producir resultados satisfactorios para la comparación con los datos experimentales (por ejemplo, Dufresne *et al.*, 2009; Matida *et al.*, 2000; Tian & Ahmadi, 2007; Yan *et al.*, 2020; Ye *et al.*, 2017). Por lo tanto, el valor de C_L puede ser considerado como un parámetro de calibración del modelo para lograr una mejor concordancia con los resultados experimentales para cada aerocámara.

Para esta tesis, el modelo CFD fue calibrado ajustando el valor de C_L con el fin de lograr un buen acuerdo con los resultados experimentales. Al aumentar el valor de C_L de 0,15 a 0,3 en las simulaciones para la VHC ACP, la fracción emitida cambia de 75% a 54,3%. Considerando que el valor experimental (sin *flap*) de la fracción emitida fue aproximadamente 50% (ver Capítulo 5), el valor $C_L=0,3$ resultó satisfactorio para las simulaciones de la VHC ACP. Además, cabe señalar que establecer $C_L=0,3$ permitió obtener un MMAD cercano a 3 μm , en concordancia con el valor experimental de 2,5 μm . Para la VHC SC, se encontró que calibrar el modelo con $C_L=0,4$ produjo resultados similares al valor experimental de la fracción emitida y del MMAD.

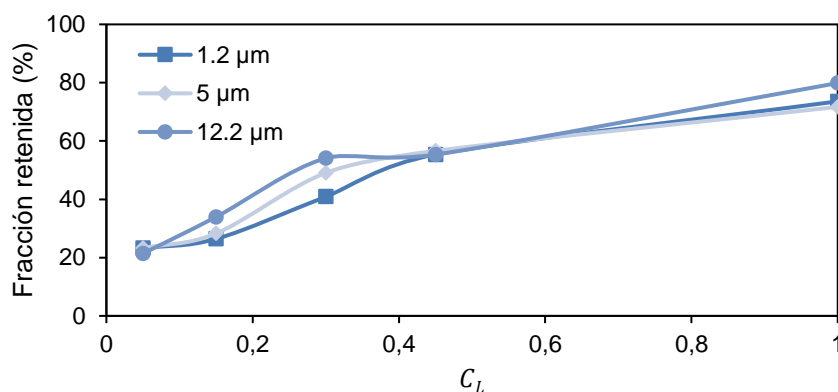


Figura 4.8 Variación de la fracción retenida de partículas según el valor de la constante C_L .

Con respecto al ingreso de partículas al dominio computacional, se consideró que el aerosol está uniformemente distribuido en un cono sólido. Es decir, se asume que las propiedades del aerosol, como la concentración y el tamaño de las partículas, son iguales en toda la sección transversal del cono. Debido a la gran variedad de valores de ángulo de cono reportados en la literatura que puede tener la pluma de aerosol generada en un IDM, se realizó un análisis de sensibilidad cuyos resultados se presentan en la Figura 4.9. Las simulaciones se realizaron con ángulos de 8°, 16° y 35°, seleccionados para cubrir el rango reportado en la bibliografía, y correspondientes al ángulo mínimo, intermedio y máximo observados (Oliveira *et al.*, 2010; Sarkar *et al.*, 2017; Kleinstreuer *et al.*, 2007). Los resultados mostraron que no existen variaciones significativas de fracción de retenida de partículas ante cambios en el ángulo del cono inyectado. En efecto, un cambio de ángulo de 8° a 35° implica una variación de menos del 10% en la deposición. A su vez, para el mismo ángulo, la deposición aumenta ligeramente con el tamaño de partícula. Este comportamiento coincide con lo reportado previamente por Yousefi *et al.* (2017). La mayor deposición y variación en su valor se producen en las partículas más grandes, lo cual se debe a su inercia y a que tienen menos tiempo para adaptarse a los cambios bruscos en las líneas de corriente del aire. Por lo tanto, las simulaciones computacionales restantes se realizan asumiendo una probabilidad uniforme para un ángulo del cono de inyección de 8° (Oliveira *et al.*, 2010).

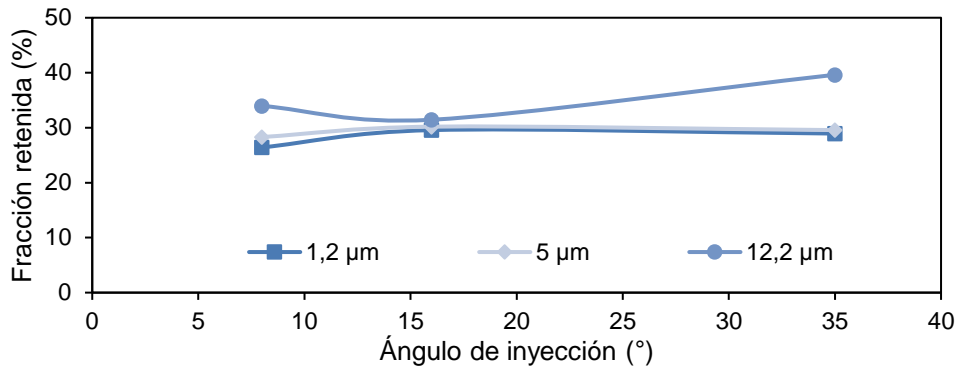


Figura 4.9. Variación de la fracción de retenida por diámetro de partícula según el ángulo del cono de inyección.

La velocidad de entrada de las partículas se fijó en 40 m/s. Este valor se obtuvo de simular el modelo matemático del aerosol presentado en la Sección 3.2 (de Charras *et al.*, 2022). Simulaciones adicionales permitieron verificar que la modificación de este valor produce un impacto insignificante en los resultados de la deposición de partículas. Como se muestra en la Tabla 4.2, cambiar la velocidad inicial del aerosol de 40 a 120 m/s da como resultado una variación menor al 13% en la deposición para cualquiera de los tamaños de partículas analizados.

Tabla 4.2. Variación de la fracción retenida por diámetro de partícula según velocidades de pulverización.

Velocidad de aerosol (m/s)	Deposición de partículas por diámetro (%)			
	0,5	1,2	5	12
40	25,2	26,4	28,3	34,0
80	25,8	26,4	30,2	30,8
120	27,7	23,9	26,4	35,2

4.2.4. Condiciones de borde

En cuanto a las condiciones de borde para el aire, se impuso una velocidad uniforme en toda el área de entrada del dominio computacional, correspondiente a un caudal de 30 L/min. Esta consideración difiere de otras consideradas en la literatura como la de Sarkar (2017), donde se considera el ingreso del aire a través del IDM propiamente dicho, considerando al espacio anular entre el *canister* y el actuador. Si bien este enfoque es más realista, se generan velocidades de aire relativamente altas en el eje central de la VHC, generando una deposición considerable de partículas en el asiento de la válvula. Por otro lado, la consideración adoptada en este trabajo, similar a flujo pistón, permite una distribución más uniforme del aire cerca de la válvula. Sin embargo, para ambos enfoques la deposición en la primera mitad del dispositivo es despreciable. En cuanto a la salida, se especifica la presión atmosférica, mientras que en las paredes se considera la condición de borde de no deslizamiento.

Además, como condición de borde se consideró que, si la trayectoria de la partícula llega a las paredes, éstas queden atrapadas, indicando el final de la trayectoria. Esta condición límite excluye la posibilidad de que el aerosol quede en suspensión después de chocar con las paredes del VHC.

Finalmente, como se simula solo la mitad de la geometría, considerando una condición de simetría en el plano medio. Esto implica que no exista un gradiente de fluido en dicho plano y que el flujo se refleje en una corriente simétrica.

Estas condiciones de borde fueron las mismas para todas las geometrías simuladas.

4.2.5. Algoritmo de resolución

Se llevó a cabo una resolución basada en presión (*pressure-based solver*), el cual asegura la conservación de la masa del campo de velocidades resolviendo la ecuación de presión. Específicamente, la ecuación de presión se deriva de las ecuaciones de continuidad y momento, de tal modo que el campo de velocidad, corregido por la presión, satisface la conservación de la masa. Las ecuaciones del modelo son no lineales y se acoplan entre sí, por lo que su resolución implica un proceso iterativo.

La solución de las ecuaciones diferenciales parciales para masa y cantidad de movimiento se definió en un proceso secuencial, utilizando el algoritmo SIMPLE (o *Semi-Implicit Method for Pressure-Linked Equations*). Los modelos de discretización utilizados fueron estándar para presión y de segundo orden contra el viento para impulso, energía cinética turbulenta y tasa de disipación turbulenta. El criterio de convergencia de los residuales fue 0,0001 para las ecuaciones de continuidad, velocidad y turbulencia. El método de inicialización híbrido se utilizó para definir valores iniciales para la resolución numérica de estado estacionario. Durante los cálculos, la convergencia se controló monitoreando los residuos de las ecuaciones de masa, momento y turbulencia y la caída de presión en la boquilla y la energía cinética turbulenta en el orificio.

4.3. Conclusiones

En este capítulo, se ha desarrollado y se han seleccionado los parámetros de un modelo de fluidodinámica computacional, diseñado para simular el flujo de aire y partículas de la formulación del fármaco en el interior de las aerocámaras. Para ello, se definió la geometría correspondiente a cada dispositivo, asegurando su representación adecuada en el entorno de simulación. Además, se logró generar un mallado óptimo que garantiza la precisión e independencia de los resultados del modelo. Mediante diversos análisis de sensibilidad, se han identificado los parámetros que presentan mayor influencia en el comportamiento del sistema. Finalmente, se estableció el modelo a utilizar, con algunos parámetros considerados fijos (velocidad de spray, cantidad de trayectorias, ángulo de inyección), mientras que uno de ellos (C_L) se ha considerado como variable de ajuste del modelo con los resultados experimentales.

El modelo CFD desarrollado será utilizado para evaluar y comparar aerocámaras comerciales en el Capítulo 5, explorando su performance bajo condiciones simuladas y experimentales. Además, la metodología de trabajo se utilizará en el Capítulo 6, en donde se estudiará con detalle el diseño de aerocámaras, principalmente con respecto a la geometría de la válvula.

4.4. Bibliografía

Adair, D., Bakenov, Z., & Jaeger, M. (2014). Building on a traditional chemical engineering curriculum using computational fluid dynamics. *Education for Chemical Engineers*, 9(4), e85-e93.

ANSYS Inc, ANSYS Fluent Theory Guide, Release 18.1, ANSYS Inc., 2017.

Augusto, L. L. X., Lopes, G. C., & Gonçalves, J. A. S. (2016). A CFD study of deposition of pharmaceutical aerosols under different respiratory conditions. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 33, 549-558.

Babnik, S., Erklavec Zajec, V., Oblak, B., Likozar, B., & Pohar, A. (2020). A review of computational fluid dynamics (CFD) simulations of mixing in the pharmaceutical industry. *Biomedical journal of scientific & technical research*, 27(3), 20732-20736.

Celik, I. B., Ghia, U., Roache, P. J., & Freitas, C. J. (2008). Procedure for estimation and reporting of uncertainty due to discretization in CFD applications. *Journal of fluids Engineering-Transactions of the ASME*, 130(7).

de Charras, Y. L., Ramírez-Rigo, M. V., & Bertin, D. E. (2022). Prediction of the particle size distribution of the aerosol generated by a pressurized metered-dose inhaler. *Powder Technology*, 399, 117151.

Dufresne, M., Vazquez, J., Terfous, A., Ghenaim, A., & Poulet, J. B. (2009). Experimental investigation and CFD modelling of flow, sedimentation, and solids separation in a combined sewer detention tank. *Computers & Fluids*, 38(5), 1042-1049

Esss. (2023, 26 diciembre). *Dinámica de Fluidos Computacional o CFD: entienda que es. ESSS*. Disponible en: <https://www.esss.co/es/blog/dinamica-de-fluidos-computacional-que-es/>. Último acceso el 1 de julio de 2024.

Farkas, Á., Horváth, A., Kerekes, A., Nagy, A., Kugler, S., Tamási, L., & Tomisa, G. (2018). Effect of delayed pMDI actuation on the lung deposition of a fixed-dose combination aerosol drug. *International journal of pharmaceuticals*, 547(1-2), 480-488.

Fatahian, E., Kordani, N., & Fatahian, H. (2018). The application of computational fluid dynamics (CFD) method and several rheological models of blood flow: a review. *Gazi University Journal of Science*, 31(4), 1213-1227.

Fernandes del Pozo, D., Mc Namara, M., Vitória Pessanha, B. J., Baldwin, P., Lauwaert, J., Thybaut, J. W., & Nopens, I. (2022). *Computational Fluid Dynamics Study of a Pharmaceutical Full-Scale Hydrogenation Reactor. Processes*, 10(6), 1163.

Frank-Ito, D. O., Wofford, M., Schroeter, J. D., & Kimbell, J. S. (2016). Influence of mesh density on airflow and particle deposition in sinonasal airway modeling. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 29(1), 46-56.

Ghorbani, M. (2016). Using computational fluid dynamics modelling to study continuous manufacturing process of drug substance ingredient. *Worldwide J. Multidiscipl. Res. Develop*, 2, 59-61.

Hemamanjushree, S., & Tippavajhala, V. K. (2020). Simulation of unit operations in formulation development of tablets using computational fluid dynamics. *AApS PharmSciTech*, 21(3), 103.

Kleinstreuer, C., Shi, H., & Zhang, Z. (2007). Computational analyses of a pressurized metered dose inhaler and a new drug-aerosol targeting methodology. *Journal of aerosol medicine*, 20(3), 294-309.

Jafari, A., Zamankhan, P., Mousavi, S. M., & Kolari, P. (2009). Numerical investigation of blood flow. Part II: In capillaries. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 14(4), 1396-1402.

Launder B.E. and Spalding D.B. Lectures in Mathematical Models of Turbulence. *Academic Press*, London, England, 1972.

Lei, Z., Yang, J., Zhuang, Z., & Roberge, R. (2013). Simulation and evaluation of respirator face seal leaks

- using computational fluid dynamics and infrared imaging. *Annals of occupational hygiene*, 57(4), 493-506.
- Liu, Y., Matida, E. A., & Johnson, M. R. (2010). Experimental measurements and computational modeling of aerosol deposition in the Carleton-Civic standardized human nasal cavity. *Journal of Aerosol Science*, 41(6), 569-586.
- Malinauskas, R. A., Hariharan, P., Day, S. W., Herbertson, L. H., Buesen, M., Steinseifer, U., ... & Craven, B. A. (2017). FDA benchmark medical device flow models for CFD validation. *Asaio Journal*, 63(2), 150-160.
- Matida, E. A., Nishino, K., & Torii, K. (2000). Statistical simulation of particle deposition on the wall from turbulent dispersed pipe flow. *International Journal of Heat and Fluid Flow*, 21(4), 389-402.
- Morsi, S. A. J., & Alexander, A. J. (1972). An investigation of particle trajectories in two-phase flow systems. *Journal of Fluid mechanics*, 55(2), 193-208.
- Oliveira, R. F., Teixeira, S., Silva, L. F., Teixeira, J. C., & Antunes, H. (2010, June). Study of a pressurized metered-dose inhaler spray parameters in fluent. *In Proceedings of the World Congress on Engineering (Vol. 2)*.
- Oliveira, R. F., Teixeira, S. F., Silva, L. F., Teixeira, J. C., & Antunes, H. (2012). Development of new spacer device geometry: a CFD study (part I). *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, 15(8), 825-833.
- Oliveira, R. F., Ferreira, A. C. M., Teixeira, S. F. C. F., Marques, H. M. C., & Teixeira, J. C. F. (2014, August). Efficiency Of Valved Holding Chambers: Numerical Comparison Study At Constant Flow. *In Journal Of Aerosol Medicine And Pulmonary Drug Delivery (Vol. 27, No. 4, pp. A25-A26)*.
- Oliveira, R. F., Silva, M. V., Machado, A. V., Oliveira, M. A. S. C. G., Marques, H. M. C., Teixeira, S. F. C. F., & Teixeira, J. C. (2015). Experimental Assessment of Emitted Dose from Valved Holding Chamber Devices.
- Ratkovich, N. R., Ujueta, J. P. V., Pérez, H. A. P., Gómez, M. A. M. D., & Angarita, J. A. P. (2020). *Introducción a la dinámica computacional de fluidos (CFD) en Ingeniería Química*. Universidad de los Andes.
- Rubin, B. K., & Fink, J. B. (2005). Optimizing aerosol delivery by pressurized metered-dose inhalers. *Respiratory Care*, 50(9), 1191-1200.
- Ruzycki, C. A., Javaheri, E., & Finlay, W. H. (2013). The use of computational fluid dynamics in inhaler design. *Expert opinion on drug delivery*, 10(3), 307-323.
- Saeed, H., Abdelrahim, M. E., Rabea, H., & Salem, H. F. (2020). Evaluation of disposable and traditional accessory devices for use with a pressurized metered-dose inhaler. *Respiratory care*, 65(3), 320-325.
- Sarkar, S., Peri, S. P., & Chaudhuri, B. (2017). Investigation of multiphase multicomponent aerosol flow dictating pMDI-spacer interactions. *International Journal of Pharmaceutics*, 529(1-2), 264-274.
- Sharma, A. (2021). *Introduction to computational fluid dynamics: development, application and analysis*. Springer Nature.
- Viviani, A., Arovitola, A., Pezzella, G., & Rainone, C. (2021). CFD design capabilities for next generation high-speed aircraft. *Acta Astronáutica*, 178, 143-158.
- Tian, L., & Ahmadi, G. (2007). Particle deposition in turbulent duct flows—comparisons of different model predictions. *Journal of Aerosol Science*, 38(4), 377-397.
- Thomas, M. L., & Longest, P. W. (2022). Evaluation of the polyhedral mesh style for predicting aerosol deposition in representative models of the conducting airways. *Journal of aerosol science*, 159, 105851.
- Toparlar, Y., Blocken, B., Maiheu, B., & Van Heijst, G. J. F. (2017). A review on the CFD analysis of urban microclimate. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 80, 1613-1640.
- White, F. M. (2009). *Fluid mechanics*. Tata McGraw-Hill Education.

Yan, H., Vosswinkel, N., Ebbert, S., Lipeme Kouyi, G., Mohn, R., Uhl, M., & Bertrand-Krajewski, J. L. (2020). Numerical investigation of particles' transport, deposition and resuspension under unsteady conditions in constructed stormwater ponds. *Environmental Sciences Europe*, 32(1), 1-17.

Yazdanpanah, N. (2020). Process simulation and mathematical modelling for process scale-up and technology transfer: Development and manufacturing of active pharmaceutical ingredients. *Chimica Oggi-Chemistry Today*, 38, 6.

Ye, Q., Tiedje, O., Srinivas, S. R., Noest, T., & Uhrner, U. (2017, July). Investigations on nano-and submicron-particle generation by spray painting processes. In *Ilass Europe. 28th European conference on Liquid Atomization and Spray Systems* (pp. 122-129). Editorial Universitat Politècnica de València.

Yousefi, M., Inthavong, K., & Tu, J. (2017). Effect of pressurized metered dose inhaler spray characteristics and particle size distribution on drug delivery efficiency. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 30(5), 359-372.

Zhang, Z., & Wei, M. (2023). Development of a Smart Metered-Dose Inhaler for Asthma Based on Computational Fluid Dynamics. *Symmetry*, 15(9), 1712.

El éxito depende del esfuerzo

Sófocles

Capítulo 5.

Análisis experimental y teórico de aerocámaras

Capítulo 5- Análisis experimental y teórico de aerocámaras

5.1. Introducción

5.1.1. Descripción de las aerocámaras

Como se mencionó en el Capítulo 1, las aerocámaras son la opción más adecuada para el tratamiento de la crisis asmática leve-moderada infantil cuando se prescriben fármacos vehiculizados en inhaladores de dosis medida presurizados. Además, su uso durante la adultez se recomienda a nivel internacional cuando la terapia involucra el uso de IDM (Asthma Initiative of Michigan, s.f.; GINA, 2023). Estos dispositivos proporcionan un espacio, entre el actuador y la boca, necesario para el desarrollo de la pluma, la desaceleración de las partículas, la evaporación del propelente y la deposición de partículas no respirables. En consecuencia, entre sus principales ventajas de uso se encuentran: a) facilitar la coordinación entre el accionamiento del IDM y la inhalación; b) mejorar la distribución de tamaño aerodinámico y cantidad de fármaco que llega al sistema respiratorio inferior; c) disminuir la velocidad de las partículas de aerosol, por lo que se reduce el impacto y el depósito del fármaco en la orofaringe (GEMA 5.2).

Según se explica en la sección 1.2.2, una característica fundamental de las aerocámaras es su válvula unidireccional de baja resistencia, diseñada para permitir el paso controlado del fármaco desde la cámara hacia el paciente únicamente durante la inhalación (Figura 5.1a). Al ser unidireccional, esta válvula asegura que el paciente no exhale hacia el interior del dispositivo. Dependiendo de si se utiliza una máscara o una boquilla, se dispone de distintas opciones para que el aire exhalado salga del dispositivo. En el caso particular de las máscaras, éstas suelen tener una válvula para espiración (Figura 5.1b), la cual deja salir el aire exhalado pero que permanece cerrada durante la inspiración.

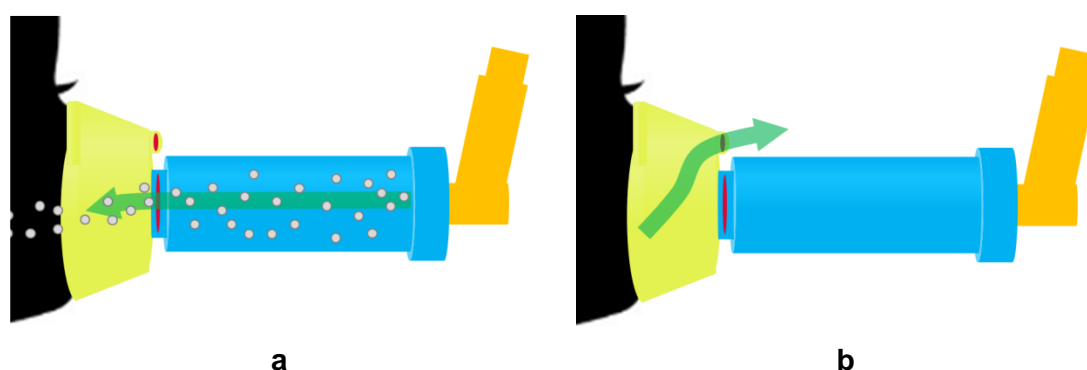


Figura 5. 1. Flujos de aire durante la inhalación (a) y exhalación (b) cuando se usa una aerocámara con máscara.

Están disponibles en terapéutica muchos modelos de VHC con diferentes formas y tamaños. La selección de cualquiera de ellos por parte del profesional de la salud es un desafío cuando no se disponen de datos de desempeño aerodinámico, ya que requiere el seguimiento clínico del control

de la enfermedad (Lavorini *et al.*, 2020). Por su parte, se ha presentado que para el paciente el costo del dispositivo es un atributo importante para la adherencia al tratamiento, sin considerar, quizás, cómo el dispositivo afecta la dosis administrada de fármaco inhalado (Anderson *et al.*, 2018). Hay varios factores que influyen en la fracción de dosis emitida y en la distribución de tamaño de partícula a la salida del dispositivo, tales como el diseño (p. ej., volumen, forma, válvula y material), la compatibilidad con el IDM adjunto y la interacción entre el usuario y el dispositivo. Además, considerando que únicamente la fracción respirable, compuesta por partículas con tamaños entre 1 y 5 μm , es la responsable de generar el efecto terapéutico deseado, resulta fundamental cuantificar qué proporción de la formulación emitida por el IDM se depositará y se perderá en las paredes del dispositivo (Tena & Clará, 2012).

En este capítulo se evaluarán las diversas aerocámaras actualmente aprobadas y disponibles en nuestro país para su uso con IDM mediante un análisis teórico-experimental. Se analizarán las características técnicas, el rendimiento y la eficacia de los dispositivos, de tal modo de identificar factores que afecten significativamente su performance aerodinámica.

5.1.2. Antecedentes

El diseño interno de las aerocámaras influye en el patrón de flujo de aire dentro del dispositivo y, por lo tanto, en su eficacia de tratamiento. Desde su aparición, numerosos estudios *in vitro*, *in vivo* e *in silico* han sido llevados a cabo y han contribuido a la evolución de estos dispositivos médicos (Nikander *et al.*, 2014).

Varios autores han reportado la influencia de factores asociados al paciente, como el caudal inspiratorio y la duración de la inhalación en la dosis administrada. Wildhaber *et al.* (1996), Sarkar *et al.* (2017) y Csonka & Lehtimaki (2019) concluyeron que la dosis administrada de fármaco aumenta con el flujo respiratorio, posiblemente por un menor tiempo de residencia en el dispositivo. Slator *et al.* (2014) demostraron que, además de la tasa de flujo baja, la dosis emitida en VHC comerciales disminuye con retrasos prolongados entre inhalaciones. De manera similar, los resultados de Liu *et al.* (2017) muestran que el retraso en la inhalación genera una mayor deposición en la VHC. Berlinski & Pennington (2017) concluyeron que un retraso entre la activación y la inhalación reduce la dosis de partículas finas, mientras que un intervalo entre activaciones no afecta las características del aerosol emitido. Por su parte, Pourchez *et al.* (2016) estudiaron la deposición de fármaco en un modelo anatómico infantil, en el que la respiración es nasal, y demostraron que la deposición en la tráquea aumenta con el flujo inspiratorio.

Aunque los factores asociados al paciente son importantes, muchos otros estudios han demostrado que el rendimiento de las VHC está altamente influenciado por su interacción con el IDM y por diferentes factores asociados con el propio dispositivo. En efecto, con el uso de aerocámaras, la dosis emitida se reduce aproximadamente a la mitad, influyendo drásticamente en la administración del fármaco (Di Bernardino *et al.*, 2012).

En un principio, los estudios de las aerocámaras se enfocaron únicamente en los efectos de las geometrías y dimensiones del cuerpo de la aerocámara sobre su funcionamiento. En general, las VHC más pequeñas (150 - 250 mL) pueden ser tan eficaces como las VHC de gran volumen (750 mL) (Berlinski *et al.*, 2017). Sin embargo, ya desde las primeras etapas de la evolución de los dispositivos se reconoció la poca practicidad de que sean de gran volumen. Por ejemplo, Corr *et al.* (1982) se centraron en minimizar el volumen liberando la mayor parte de fracción respirable posible para el diseño de uno de los primeros dispositivos comerciales. Barry y O'Callaghan (1995) encontraron que la dosis emitida aumenta con la longitud y el diámetro del espaciador debido a la desaceleración de las partículas. Sin embargo, los espaciadores de volumen pequeño serían más adecuados para pacientes con volúmenes *tidales*³ bajos. Llegaron a la conclusión de que el tamaño óptimo del espaciador sería entre 10 y 20 cm de longitud. Más recientemente, Oliveira *et al.* (2015) concluyeron que la dosis emitida tendría una correlación lineal con la longitud del cuerpo de la VHC y que no depende de su volumen. Descubrieron que la dosis emitida aumenta aproximadamente un 0,44 % por cada milímetro adicional en el cuerpo. Sin embargo, este efecto en las VHC disipativas es equivalente al uso de una VHC antiestática más pequeña⁴. Además de los estudios *in vitro*, se han realizado y estudiado modificaciones geométricas con modelos *in silico*. Los estudios de CFD han demostrado que las trayectorias de las partículas se ven afectadas por expansiones y cambios abruptos en la geometría, lo que promueve la deposición de partículas en estos lugares (Oliveira *et al.*, 2014; Yazdani *et al.*, 2014). Particularmente, cámaras cilíndricas y de pequeño volumen tienden a disminuir la adherencia de partículas a las paredes. Ravettino *et al.* (2020) han realizado modificaciones en un cuerpo cilíndrico de VHC. Sus resultados muestran que un diseño que induce un movimiento giratorio en el flujo de aire aumenta la dosis de fármaco emitida en aproximadamente un 7%. Oliveira *et al.* (2012) modificaron la geometría de una aerocámara con un cuerpo cónico (solo disponible en el mercado internacional), observando que una transición suave en la entrada del aerosol y un cambio de sección suave en la salida del dispositivo reducen el impacto de las partículas en las paredes del dispositivo.

Uno de los principales factores que afectan el desempeño de las aerocámaras es la carga electrostática. En efecto, varios trabajos analizaron la influencia del material de la VHC (Wildhaber *et al.*, 1996; Rau *et al.*, 2006; Goncalves *et al.*, 2012; Hatley *et al.*, 2014; Oliveira *et al.*, 2015; Suggett *et al.*, 2015; Saeed *et al.*, 2019; Nicola *et al.*, 2020). Sus resultados muestran que, si el dispositivo utilizado es antiestático, la dosis emitida disminuye, pero la dosis de partículas finas obtenida (FPD, dosis del aerosol con tamaño lo suficientemente pequeño como para entrar en las vías respiratorias), es similar a la que se obtiene utilizando un IDM solo. Sin embargo, si el material del dispositivo es disipativo, la FPD se reduce significativamente. Esto se debe a que los materiales

³ Se denomina volumen *tidal* al volumen de aire que circula entre una inspiración y exhalación normal, sin realizar esfuerzo adicional.

⁴ Los materiales disipativos permiten el transporte de cargas eléctricas a baja velocidad, por lo que las cargas se disipan de manera controlada. Por otro lado, los materiales antiestáticos impiden o minimizan la acumulación de carga electrostática (Nisticò *et al.*, 2022).

antiestáticos minimizan la interacción electrostática con el aerosol y la retención de partículas dentro de la VHC es principalmente de partículas grandes. Por lo tanto, los dispositivos antiestáticos (plásticos o metálicos) son óptimos para el tratamiento, ya que mejoran la cantidad y calidad del aerosol emitido. Complementariamente, las técnicas de lavado recomendadas para estos dispositivos minimizan las pérdidas de aerosol debido a que reducen la interacción electrostática con la pared de la VHC (Mitchell *et al.*, 2008; Bossard, 2013; Suggett *et al.*, 2015).

Por otra parte, algunos estudios han demostrado la importancia de la válvula de inhalación con respecto al uso de espaciadores sin válvula. Dicha válvula se abre con la inhalación del paciente facilitando la coordinación y arrastre de la nube de aerosol. Esta apertura debe ser de manera efectiva en todo el rango de presión inhalatoria, lo cual es poco probable que sea un problema para los adultos, pero puede serlo para bebés y niños (Mitchell & Nagel, 2007). En un análisis con CFD, Oliveira *et al.* (2014) mostraron que, si el tamaño de apertura de la válvula se reduce, el aire llega a la garganta con mayor velocidad causando mayor deposición en la zona orofaríngea. En otro trabajo, Oliveira *et al.* (2015) encontraron experimentalmente que la dosis emitida y la fracción de partículas depositadas en la garganta están influenciadas por la existencia o ausencia de válvula, e incluso el tipo de válvula. En un estudio posterior (Oliveira *et al.*, 2017), los mismos autores desarrollaron un modelo CFD para analizar cómo influye el diseño de la válvula en el transporte de partículas dentro del dispositivo, encontrando que la deposición de partículas es mayor en una válvula tipo moneda y menor en el diseño de válvula de pato. Esto se debe a que la válvula tipo moneda tiene una pequeña área de apertura, lo que representa un obstáculo para el movimiento de partículas que impactan contra ella.

Los trabajos mencionados han contribuido significativamente a comprender que el diseño del dispositivo afecta a su desempeño aerodinámico. Sin embargo, hasta el momento, muchas aerocámaras aún no han sido caracterizadas y su desempeño resulta desconocido, principalmente de las disponibles en el mercado argentino. Esta falta de información conlleva a que, en la práctica médica, se readece la dosis del IDM basándose en la respuesta clínica del paciente. Además, aún no se ha llevado a cabo un estudio sistemático del modo en que los cambios en la geometría interna influyen en los parámetros aerodinámicos críticos, las trayectorias y las zonas de deposición de las partículas.

5.2. Resultados

5.2.1. Resultados experimentales

Como se mencionó previamente (Tabla 2.1 y Figura 2.1) en esta tesis se seleccionaron como material de estudio aerocámaras fabricadas en materiales plásticos debido a su variabilidad en términos de diseño y desempeño clínico.

En la Tabla 5.1, se presenta la fracción emitida experimental obtenida para el IDM y las 6 aerocámaras presentadas en la Sección 2.1. Como se definió en la Sección 2.2.4, dicho porcentaje corresponde a la masa que ingresa al NGI, es decir, a la masa de principio activo emitida por los dispositivos (IDM y VHC) que se encuentra disponible para ser inhalado por el paciente. La fracción emitida del IDM sin aerocámara asociada fue de $94,5 \pm 0,3$, lo cual se encuentra dentro del rango aceptable según la USP 38. La FE de las VHC son significativamente menores respecto al del IDM. El uso de cualquier dispositivo adicional al IDM disminuye la dosis emitida en más de un 50%. Estos resultados son consistentes con los reportados previamente para VHC cilíndricas (Di Bernardino *et al.*, 2012; Goncalves *et al.*, 2012). Comparando las aerocámaras entre sí, las fracciones emitidas presentan diferencias significativas y se ajustan al siguiente orden: $ACP > A > AK > AP \equiv AH > SC$. Estos resultados muestran que, aunque las VHC presenten dimensiones similares, su rendimiento puede diferir significativamente, concluyendo que no son intercambiables (Dissanayake *et al.*, 2018).

Tabla 5. 1. Resultados de fracción emitida de los dispositivos en estudio.

	IDM	ACP	A	SC	AK	AP	AH
FE (%)	$94,5 \pm 0,3^a$	$42,7 \pm 1,0^b$	$30,5 \pm 2,1^c$	$25,1 \pm 1,5^d$	$27,8 \pm 1,9^{c,d}$	$27,6 \pm 3,6^d$	$27,5 \pm 2,4^d$

Valores con la misma letra no difieren significativamente ($p > 0.05$).

En la Figura 5.2 se presentan los resultados de la deposición másica en cada una de las etapas del NGI, a 30 L/min, para los dispositivos ensayados. Estos resultados confirman que el uso de VHC reduce significativamente la deposición del fármaco en la garganta, representada por el puerto de inducción (PI) y la etapa 1. Es evidente que, al utilizar el IDM solo, más del 50% de la dosis emitida queda depositado en el PI, por lo que podría impactar y depositarse en las vías aéreas superiores del paciente. Sin embargo, al agregar una VHC, este porcentaje desciende a menos del 5%. Es decir, al utilizar una aerocámara, la deposición en garganta disminuye considerablemente, alcanzando una disminución de aproximadamente un 90-98%, lo cual es uno de los principales objetivos del uso de estos dispositivos. Estos resultados coinciden con lo reportado en bibliografía para la aerocámara internacional (ACP) y las cifras del mercado local superan los valores para otros modelos analizados, para los cuales se reporta una disminución de la deposición en garganta de entre un 82 y 95% aproximadamente (Oliveira *et al.*, 2015). Es decir, las aerocámaras del mercado local analizadas en este estudio, cuya performance era desconocida, cumplen con el propósito de reducir el impacto de fármaco en la zona orofaríngea. Por lo tanto, el uso de aerocámaras incrementa significativamente la deposición pulmonar y retiene las partículas de mayor tamaño de fármaco que, de otro modo, se depositarían en la orofaringe, causando posibles efectos secundarios. Así, se confirma la importancia de utilizar estos dispositivos adicionales cuando se prescribe un tratamiento con IDM.

Las partículas de interés, en el rango de 1 - 5 micras, son recolectadas en las etapas 3 a 5, encontrándose la mayor proporción de partículas en las últimas dos. Respecto a dichas etapas, los dispositivos podrían diferenciarse en dos grupos: uno conformado por IDM y ACP, con porcentajes en E4 y E5 cercanas al 12%, y otro conformado por las aerocámaras A, SC, AK, AP y AH, con porcentajes aproximados de 9%. Por lo tanto, si bien la presencia de la ACP disminuye significativamente la deposición en el PI respecto al IDM, no afecta considerablemente la deposición de partículas en las etapas de interés.

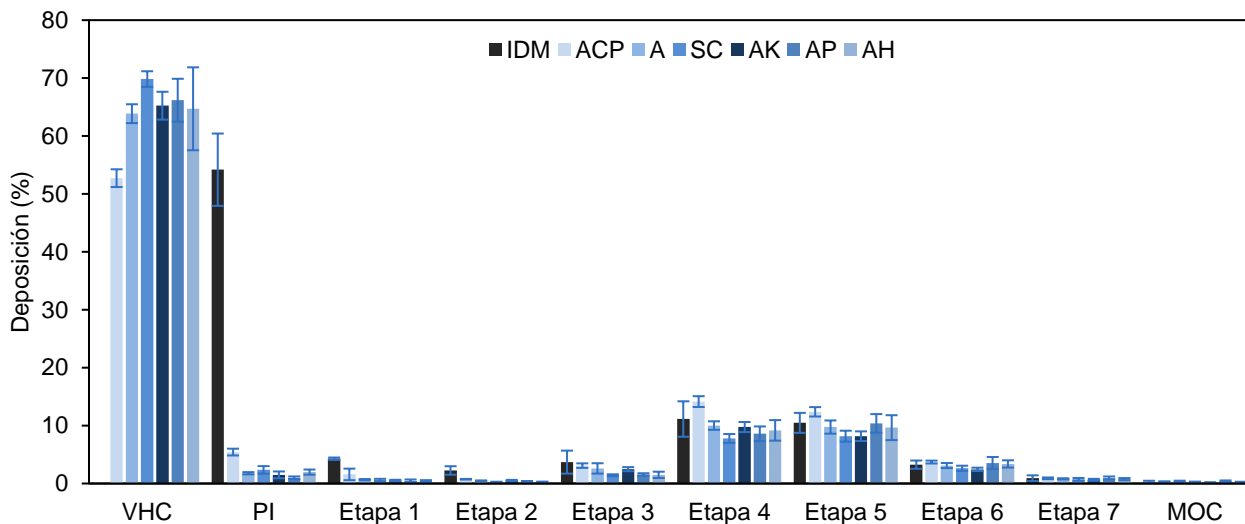


Figura 5. 2. Deposición de partículas en cada etapa del NGI y dispositivos analizados.

La Figura 5.3 presenta distribución acumulada en masa en función del diámetro aerodinámico para el IDM y para las aerocámaras ACP, SC y AP. No se observan diferencias estadísticamente significativas en Da_{10} para ninguno de los dispositivos, mientras que sí hay diferencias en Da_{90} entre VHC y IDM. Con respecto a las partículas finas, los aerosoles liberados tanto por IDM como por VHC muestran un comportamiento similar. El Da_{10} para IDM y ACP es de 1,2 μm , siendo la AP la de menor Da_{10} con 1,0 μm . Por otro lado, el 90% de las partículas de los aerosoles emitidos por las VHC tienen un diámetro entre 4,1 y 5,5 μm , mientras que el Da_{90} del IDM es de 12,1 μm . Por tanto, se comprueba que todas las aerocámaras tienen la capacidad de retener partículas gruesas y emitir un aerosol con alta proporción de partículas respirables.

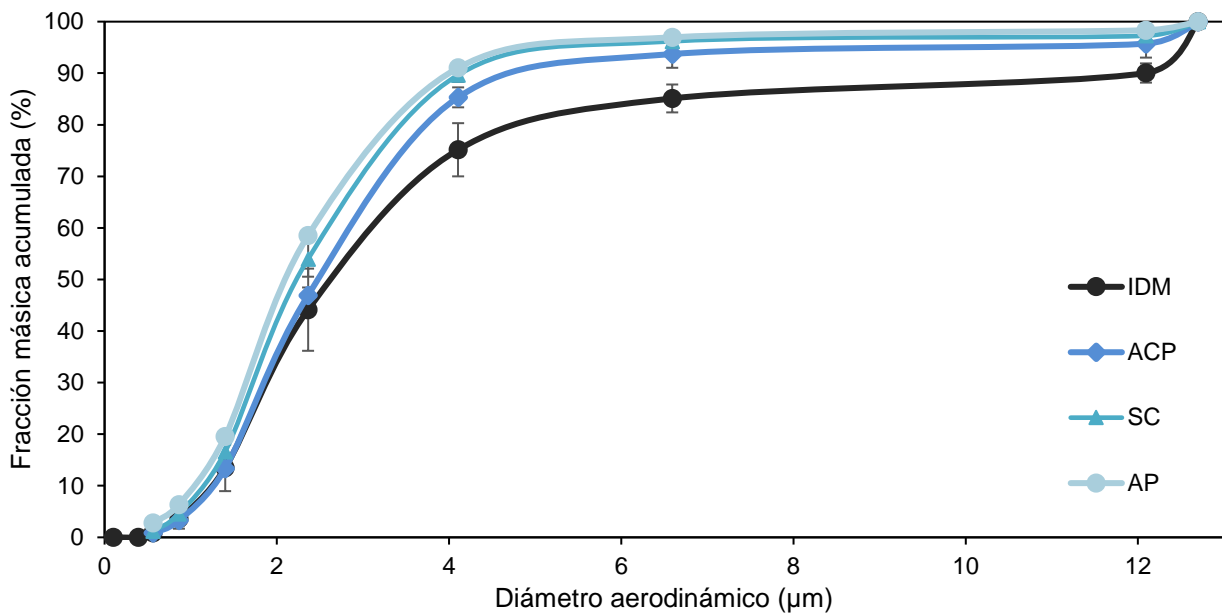


Figura 5. 3. Fracción acumulada en masa para IDM solo y asociado a VHC.

Los valores de MMAD se determinaron por interpolación de las curvas de fracción másica acumulada. Como se definió en la Sección 2.2.4, dicho valor representa el diámetro aerodinámico en el que se encuentra el 50% de la masa recuperada en el NGI. De acuerdo a la Tabla 5.2, aproximadamente el 50% del aerosol emitido por el IDM está compuesto por partículas cuyo diámetro aerodinámico es menor a 2,7 µm, lo cual indica que su calidad es satisfactoria. Sin embargo, como se muestra en los resultados, la incorporación de cualquiera de las aerocámaras analizadas aumenta la fracción de partículas menores a 2,7 µm, evidenciado en una leve disminución en el MMAD, con algunas diferencias estadísticamente significativas respecto del uso de IDM solo. Estos resultados sugieren que todas las aerocámaras son capaces de reducir la fracción de partículas más gruesas del aerosol. Si bien los dispositivos AP y AH tienen un MMAD menor, esta disminución puede no ser clínicamente relevante ya que en todos los casos MMAD es inferior a 5 µm, el tamaño máximo necesario para una mayor posibilidad de depósito en el pulmón (Rees *et al.*, 1982).

En cuanto a la dispersión de las distribuciones de tamaño de partícula, si bien no existen diferencias estadísticamente significativas, se puede concluir que el IDM genera una distribución más dispersa dado que su GSD es levemente mayor. Por otro lado, todas las aerocámaras generan distribuciones de diámetros aerodinámicos igualmente dispersas, siendo levemente más estrechas y con menor tamaño medio con respecto a la del IDM solo, tendiendo a aumentar el depósito de partículas en las vías aéreas inferiores.

Tabla 5. 2. Parámetros aerodinámicos (MMAD, GSD) de los dispositivos analizados.

	IDM	ACP	A	SC	AK	AP	AH
MMAD (μm)	2,7 \pm 0,4 ^a	2,5 \pm 0,1 ^{a,b}	2,4 \pm 0,1 ^{b,c}	2,3 \pm 0,1 ^{c,d}	2,5 \pm 0,1 ^{a,b}	2,2 \pm 0,1 ^d	2,2 \pm 0,0 ^{c,d}
GSD	2,1 \pm 0,2 ^a	1,7 \pm 0,1 ^{b,c}	1,7 \pm 0,0 ^{b,c}	1,7 \pm 0,1 ^{a,b}	1,6 \pm 0,0 ^c	1,7 \pm 0,1 ^{b,c}	1,7 \pm 0,1 ^{b,c}

Valores en la misma fila con la misma letra no difieren significativamente ($p > 0.05$).

La fracción de partículas finas ($< 5 \mu\text{m}$ y $< 3 \mu\text{m}$) se obtuvo por interpolación de las curvas acumuladas con los respectivos diámetros aerodinámicos. Los resultados se muestran en la Figura 5.4. Es evidente que incorporar una aerocámara representa una mejora sustancial para el tratamiento por vía inhalatoria, ya que proporciona un aumento considerable de la FPF respecto al uso del IDM solo. En cuanto a las partículas respirables ($\text{FPF}_{<5 \mu\text{m}}$), todas las aerocámaras muestran valores superiores al 75%, siendo indicador de una buena eficiencia terapéutica. El valor más alto corresponde a AP (89,8%) y el más bajo a ACP (76,2%). La misma tendencia se encuentra para las partículas menores a $3 \mu\text{m}$, con fracciones cercanas al 58. En contraste, para el IDM se obtiene una reducción del 50% en ambas fracciones de partículas finas. A su vez, se puede observar que la presencia de VHC disminuye considerablemente la fracción de partículas gruesas, siendo esta disminución mayor al 60%. Por lo tanto, el uso del IDM sin aerocámara resulta en una fracción más baja de partículas finas y más alta de partículas gruesas en comparación con su uso en combinación con una aerocámara. Dado que el aerosol emitido por las VHC tiene una menor cantidad de partículas mayores a 5 micras, todas ellas cumplen adecuadamente con el objetivo de reducir las partículas no respirables.

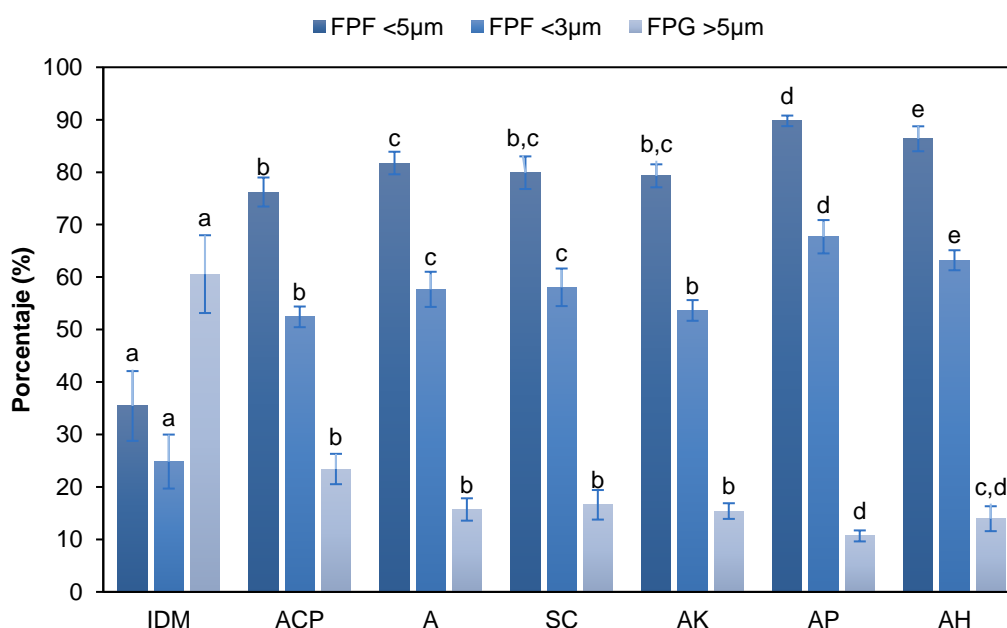


Figura 5. 4. Fracción de partículas finas, $< 5 \mu\text{m}$ y $< 3 \mu\text{m}$, y gruesas para IDM solo y asociado a VHC.

En la Figura 5.5 se presenta la fracción emitida de partículas respirables (FEPR, Ecuación 2.2, Sección 2.2.4). Esta variable permite evaluar la cantidad de partículas finas en la dosis emitida del aerosol. Se puede observar que, si bien la $FPF_{<5\mu m}$ es similar en todas las aerocámaras, la fracción de finos disponible para el paciente se ve fuertemente afectada por la fracción emitida. Tomando como ejemplo las dos aerocámaras con FE extremas (ACP y SC), las FEPR de partículas menores a 5 micras para cada una de ellas es de 32,5% y 20,1%, respectivamente. Esto significa que, aunque ambos dispositivos tienen la misma proporción de $FPF_{<5\mu m}$, el paciente inhalaría una mayor cantidad de partículas finas con ACP ya que su FE es mayor. De hecho, la FE de cualquiera de las otras aerocámaras es tan baja que incluso usando el IDM se inhalaría una mayor dosis de partículas finas. Además, se puede observar que el valor de FEPR de ACP es similar al del IDM, pero con menor depósito orofaríngeo al tener menor fracción de partículas gruesas. Por otro lado, aunque la FEPR de las otras aerocámaras es estadísticamente inferior en un 5-10%, éstas presentan mayor capacidad para retener partículas gruesas, contribuyendo a mejorar la calidad del aerosol.

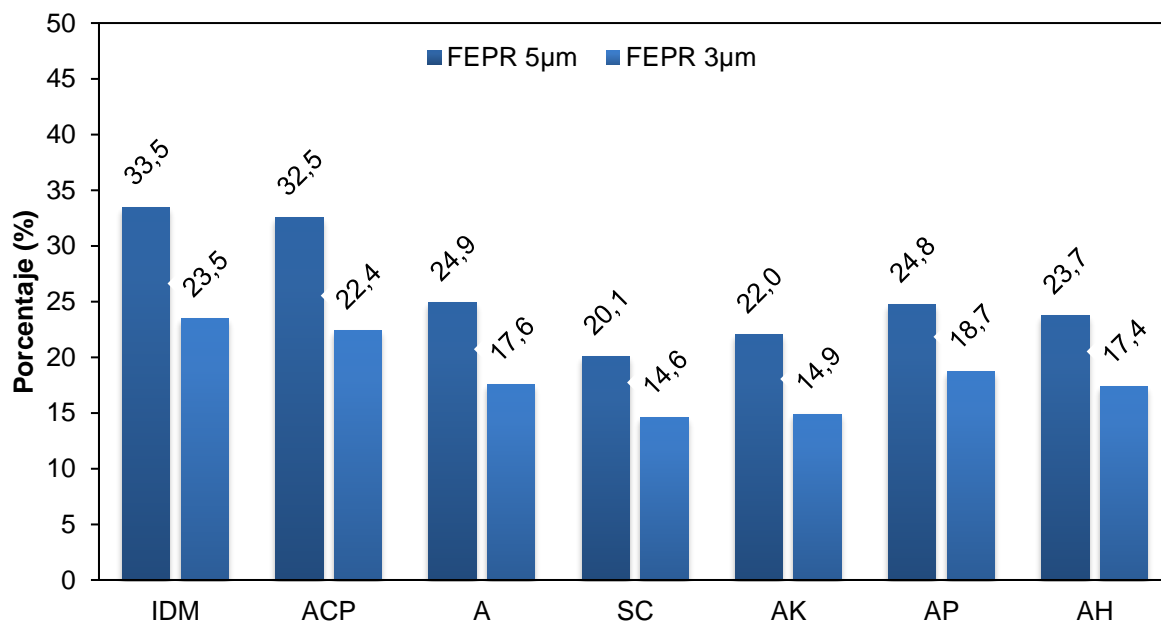


Figura 5. 5. Fracción emitida de partículas respirables (FEPR) por IDM solo y asociado a VHC.

De los resultados mostrados en las Figuras 5.2, 5.4 y 5.5, se concluye que, si bien el uso de IDM sin aerocámara emite una mayor cantidad de dosis que cuando se usa cualquier dispositivo adicional, esto no garantiza que todo el fármaco llegue al sitio de acción farmacológico. El uso de VHC, por otro lado, disminuye la cantidad de fármaco disponible para el paciente, pero mejora notablemente la calidad de la entrada de aerosol en las vías respiratorias. Este efecto se debe a que las partículas retenidas por las VHC son principalmente gruesas, lo que aumenta la proporción de partículas finas en comparación con el uso del inhalador solo. Además, de las aerocámaras estudiadas, la ACP presenta mejores indicadores de calidad de administración que otras aerocámaras, como se evidencia en los valores de FPF y FEPR.

Bajo la hipótesis de que los resultados presentados puedan estar vinculados con el funcionamiento de la válvula, se optó por eliminar la parte móvil de dos de las aerocámaras, específicamente la de mejor rendimiento (ACP) y la de peor rendimiento (SC) en términos de la fracción emitida. Además, estos resultados son necesarios para simplificar futuros estudios de CFD. Los resultados indicaron que, al retirar la parte móvil de cada válvula, ambas VHC tuvieron una FE similar, cercana al 50%, sin presentar diferencias significativas. Analizando cada VHC con y sin válvula, es posible concluir que la ACP tiene poca sensibilidad a la presencia o ausencia de la parte móvil de la válvula, presentando una variación de FE inferior al 6%.

De acuerdo con los datos de la Tabla 5.3, se observa que la incorporación de la válvula en las dos VHC estudiadas permite aumentar el $FPF_{<5\mu m}$ en un 20% (del 56,6% al 76,2% para ACP y del 60,6% al 79,9% para SC). Teniendo en cuenta que valores superiores al 60% son satisfactorios (USP 38), la presencia de la válvula en ambos dispositivos es fundamental. Además, al analizar los valores de la fracción respirable emitida por cada dispositivo, es posible concluir que el uso de ACP, aun sin la válvula, resulta en una mayor performance que la SC con válvula. Este resultado está fuertemente influenciado por la baja fracción emitida de este dispositivo. Incluso, si se retira la parte móvil de la válvula de SC, se observa una mejora en su rendimiento en cuanto a la dosis respirable emitida.

Tabla 5. 3. Parámetros aerodinámicos (MMAD, GSD y FPF) para IDM solo y las aerocámaras ACP y SC, con y sin válvula.

	ACP		SC		IDM solo
	Con válvula	Sin válvula	Con válvula	Sin válvula	
MMAD (μm)	2,5 \pm 0,1 ^{a,b}	2,5 \pm 0,1 ^{a,b}	2,3 \pm 0,1 ^a	2,5 \pm 0,2 ^a	2,7 \pm 0,4 ^b
GSD	1,7 \pm 0,1 ^a	1,7 \pm 0,1 ^a	1,7 \pm 0,1 ^a	1,7 \pm 0,2 ^a	2,1 \pm 0,2 ^a
FPF_{<5μm} (%)	76,2 \pm 2,8 ^a	56,6 \pm 5,7 ^b	79,9 \pm 3,1 ^a	60,6 \pm 9,7 ^b	35,4 \pm 6,7 ^c
FEPR (%)	32,5	28,4	20,1	30,0	33,5

Valores en la misma fila con la misma letra no difieren significativamente ($p > 0.05$).

Los resultados experimentales obtenidos en este apartado indican que ambas aerocámaras tienen un rendimiento diferente según la fracción emitida de partículas de diferente tamaño. Como se mencionó anteriormente, hay muchos factores involucrados que pueden modificar el proceso de aerosolización, tales como el material, la forma y el volumen del cuerpo, entre otros. Sin embargo, la diferencia más significativa entre los dos VHC en estudio es el diseño de la válvula. Por esta razón, a continuación se estudia el impacto del diseño de la válvula en el rendimiento del dispositivo utilizando prototipos VHC con el mismo volumen y material de cuerpo.

La Tabla 5.4 presenta los resultados de FE, MMAD y GSD para los prototipos de VHC fabricados con válvulas impresas en 3D (sin las partes móviles). No se observan diferencias significativas en ninguno de los parámetros analizados. Mas aún, los resultados son muy similares a los obtenidos para VHC comerciales sin válvulas (Tabla 5.2). Estos resultados indican que el rendimiento de los VHC está poco influenciado por factores como el volumen del material, la forma del cuerpo, el diseño

del asiento de la válvula y la geometría de las aberturas, cuando las aletas no están presentes.

Tabla 5. 4. Fracción emitida y parámetros aerodinámicos (MMAD y GSD) de prototipos VHC.

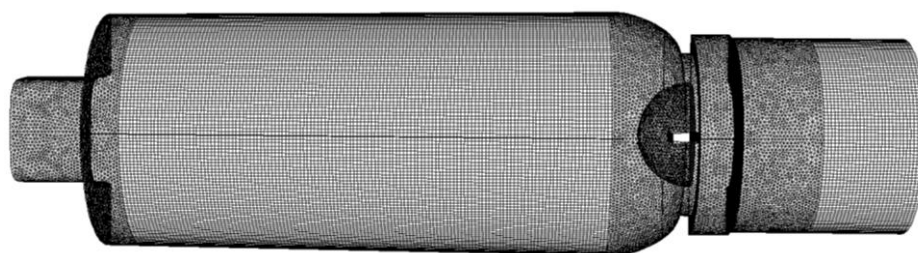
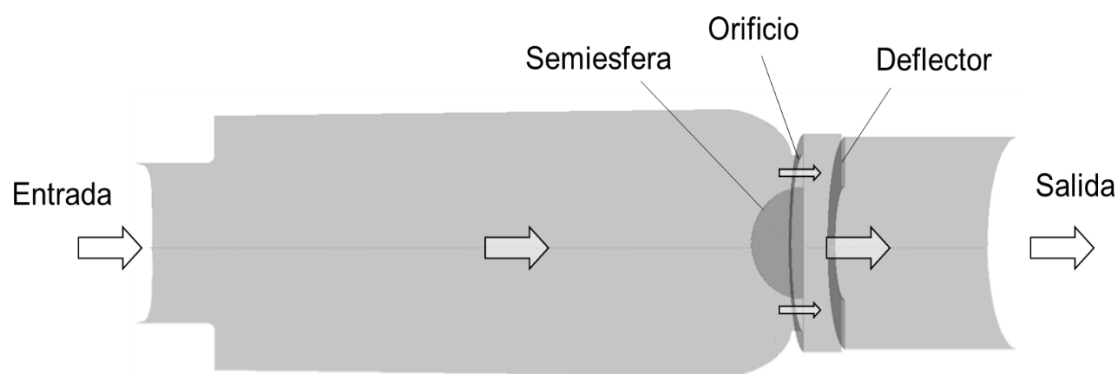
	FE (%)	MMAD (μm)	GSD
3D-ACP	56,1 \pm 5,1 ^a	2,5 \pm 0,1 ^a	1,7 \pm 0,1 ^a
3D-SC	53,6 \pm 3,0 ^a	2,7 \pm 0,2 ^a	1,7 \pm 0,1 ^a

Valores en una misma columna con la misma letra no difieren significativamente ($p > 0.05$).

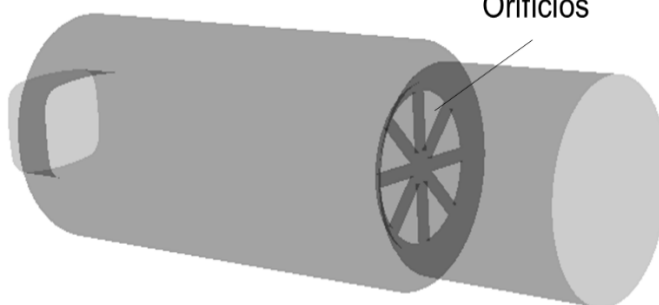
5.2.2. Resultados del modelo CFD

Con el objetivo de estudiar las trayectorias e identificar las zonas de deposición de partículas en el interior de las aerocámaras se utilizó el modelo de simulación CFD presentado en el Capítulo 4. En base al análisis exploratorio de la Sección 4.2.3, y a los resultados experimentales de partículas retenidas por las aerocámaras, el valor de la constante de C_L utilizado fue de 0,3 para ACP y 0,4 para SC. Las Figuras 5.6a y 5.6b muestran el dominio computacional de las aerocámaras ACP y SC, respectivamente, en el que se discretizan y resuelven las ecuaciones del modelo CFD (Secciones 4.2.2 y 4.2.3). Las geometrías se construyeron como un diseño simplificado de cada VHC, pero sin considerar la presencia de las aletas de la válvula. Por lo tanto, las geometrías digitales se comportan como VHC con válvulas completamente abiertas. Para la aerocámara ACP, el orificio de la válvula tiene forma anular, mientras que la válvula de la SC presenta ocho orificios triangulares. En la Figura 5.6a, se observa que, inmediatamente antes de la válvula, la pared interna de la ACP tiene forma esférica, lo cual ayuda a dirigir el flujo de aire hacia la válvula.

En la Tabla 5.5 se presenta un resumen detallado de algunos de los parámetros utilizados para las simulaciones de las aerocámaras, los cuales fueron introducidos previamente en el Capítulo 4. Entre estos, se incluyen la configuración del solucionador, el método de turbulencia utilizado y las propiedades de las partículas inyectadas, Además se detallan las condiciones de borde impuestas en la entrada, la salida y en las paredes. Por último, se especifica la tolerancia de los residuales fijada en el modelo, lo que asegura la convergencia numérica de la simulación y garantiza la fiabilidad de los resultados obtenidos.



a



b

Figura 5. 6. Dominios computacionales y mallados de: a) ACP y b) SC, creados para las simulaciones CFD.

Tabla 5.5. Descripción de los parámetros utilizados para las simulaciones.

Solucionador	
Aproximación física	Basado en presión
Régimen de flujo	Estado estacionario
Método de turbulencia	
Modelo general	$k - \varepsilon$ estándar
Modelo de pared	Mejorado (<i>enhanced</i> , EWT)
Propiedades de las partículas	
Ingrediente activo	Salbutamol
Densidad (kg/m ³)	1230
Método de inyección	Cono
Flujo másico (kg/s)	8.8025×10^{-5}
Radio de inyección (mm)	0,25
Velocidad de inyección (m/s)	42,4
Ángulo de cono	8°
Distribución de tamaño de partícula	Rosin-Rammler
Diámetro medio (µm)	4,49
Parámetro de dispersión	3,5
Condiciones de borde	
Velocidad de entrada (L/min)	30
Presión de salida	Atmosférica
Paredes	Atrapar (<i>trap</i>)
Tolerancia de residuales	
1×10^{-5}	

Para validar las simulaciones, se compararon los resultados de la fracción emitida obtenidos de la simulación con los datos de los ensayos experimentales, los cuales se presentan en la Figura 5.7. En un trabajo de simulación por CFD de aerocámaras, Azimi y Arzanpour (2023) reportaron diferencias entre resultados predichos y experimentales entre 3 y 26%, dando por validada la confiabilidad de la simulación y concluyendo que el modelo CFD era adecuado. Considerando que en la Figura 5.7 las diferencias son menores al 12%, los resultados de simulación y experimentales obtenidos muestran un grado satisfactorio de concordancia. Experimentalmente, la aerocámara SC ha mostrado una menor eficiencia que la ACP, y los resultados de simulación reflejan esta misma tendencia. Por lo tanto, las simulaciones CFD pueden utilizarse para estimar las diferencias entre aerocámaras.

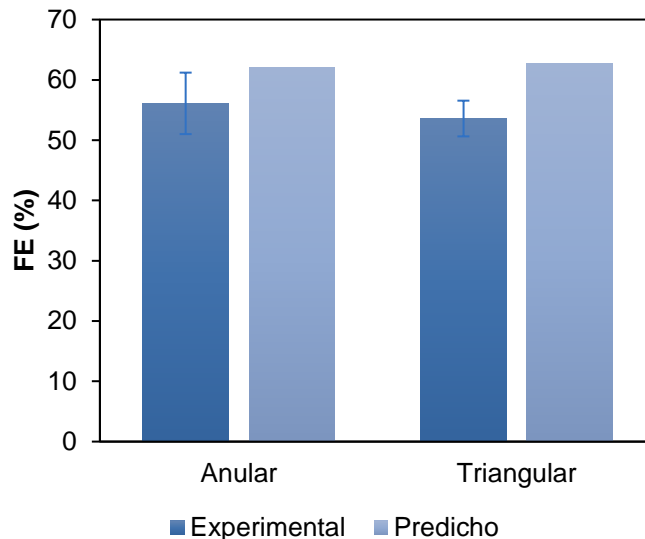


Figura 5. 7. Comparación de la fracción emitida entre los resultados predichos por CFD y los datos experimentales para las aerocámaras ACP y SC.

Para la aerocámara ACP, la Figura 5.8a muestra un gráfico de contornos de velocidad del aire. El punto 1 indica el paso del flujo de aire a través de la abertura de la válvula, cuya velocidad es de unos 2 m/s. Aguas abajo de la apertura de la válvula, la presencia del deflector redirige el flujo de aire hacia el centro de la VHC (punto 2). En la región entre la boca de la válvula y el deflector se identifican dos zonas de recirculación de aire, marcadas con los puntos 3 y 4 en la Figura 5.8a. Estas zonas están asociadas con valores bajos de velocidad del aire. El flujo de aire se acelera después de la región de la válvula, alcanzando una velocidad máxima de 4 m/s aguas abajo del deflector. La distancia axial entre la abertura de la válvula y el deflector es de aproximadamente 1 cm. La Figura 5.8b muestra la dirección del movimiento de los vectores de velocidad, revelando el cambio de dirección del aire a medida que el flujo se acerca a la semiesfera, pasa por la abertura de la válvula y modifica su dirección debido al deflector aguas abajo.

Como se mencionó en la Tabla 5.5, las simulaciones se llevaron a cabo utilizando el modelado mejorado de pared (EWT) para representar la turbulencia en las proximidades de la pared del dispositivo. En el caso de la aerocámara ACP, el valor promedio de y^+ obtenido es aproximadamente igual a 1, lo cual es adecuado para el modelo de turbulencia seleccionado, ya que asegura una resolución adecuada de la capa límite cercana a la pared. La Figura 5.8c muestra el mapa de contornos del parámetro y^+ en las paredes de la VHC, donde se puede observar que el valor máximo es de 4,8 y se localiza en la región más cercana a la salida de la aerocámara. Cabe destacar que, en todo el dominio de la simulación, los valores de y^+ se mantienen por debajo de 5, lo cual indica que en todas las capas adyacentes a la pared se está trabajando dentro de la subcapa viscosa,

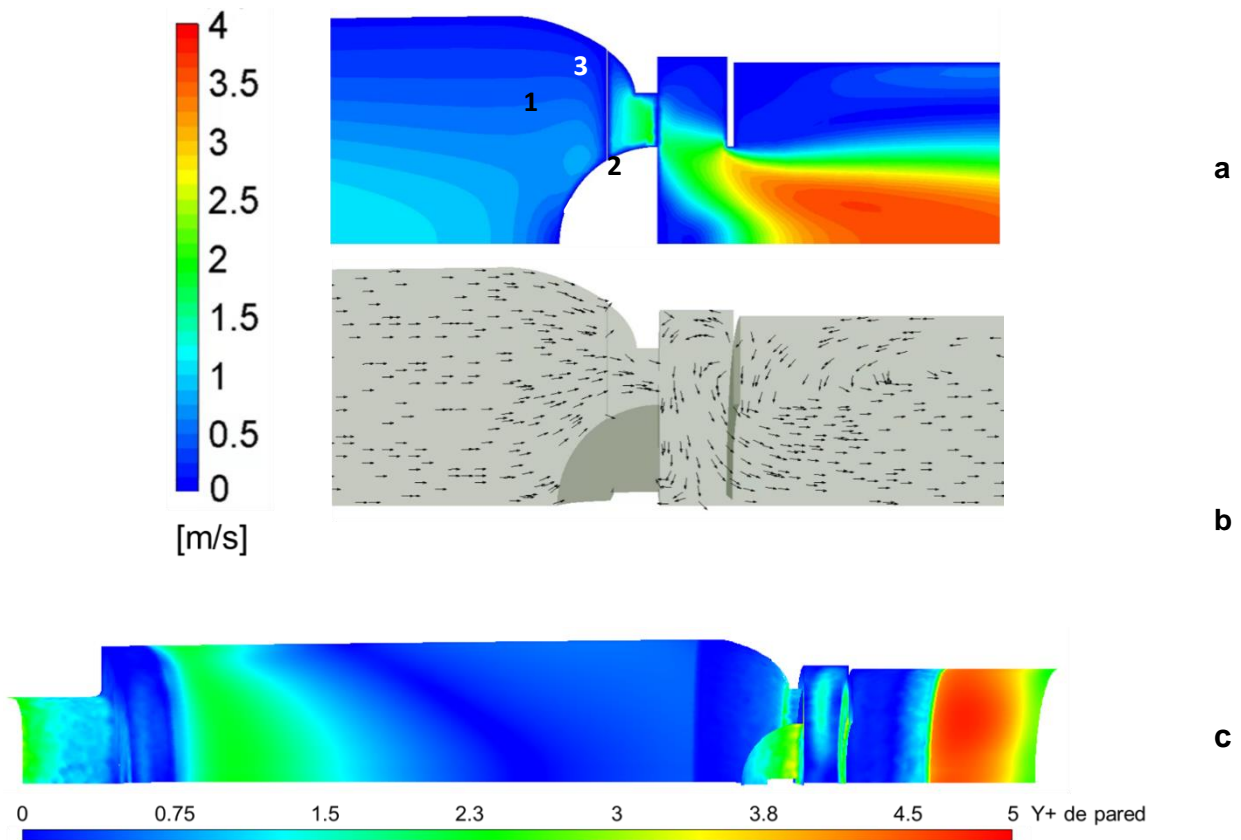


Figura 5. 8. Resultados CFD en ACP: a) gráfica de contorno de velocidad de aire; b) gráfica vectorial de movimiento de aire y c) gráfica de contorno de y^+ .

La Figura 5.9 muestra el perfil de velocidad para la SC. La Figura 5.9a muestra el gráfico de contornos para la velocidad del aire. La velocidad máxima del aire es de 2,5 m/s, que se alcanza en la apertura de la válvula. Aguas abajo de la válvula, el flujo de aire se dirige hacia el centro del VHC. Las zonas de baja velocidad se encuentran en los puntos 2 y 3 de la Figura 5.9a, que inducen regiones de recirculación de aire. Los vectores de velocidad del aire mostrados en la Figura 5.8b confirman la existencia de las zonas de recirculación en la zona postválvula, antes y después del deflector.

En la Figura 5.9c se presenta el gráfico de contornos del parámetro y^+ en las paredes de la aerocámara SC. De manera similar a ACP, el valor promedio de y^+ en toda la superficie es de aproximadamente 1, lo que indica una adecuada resolución de la capa límite en las regiones cercanas a la pared. Por otro lado, el valor máximo de y^+ que alcanza 3,5 se localiza en áreas específicas de los orificios de la válvula. Este valor máximo es menor a 5, por lo cual es un valor aceptable para el esquema de mallado y tratamiento de pared utilizados, asegurando que las zonas críticas del flujo se modelen con precisión.

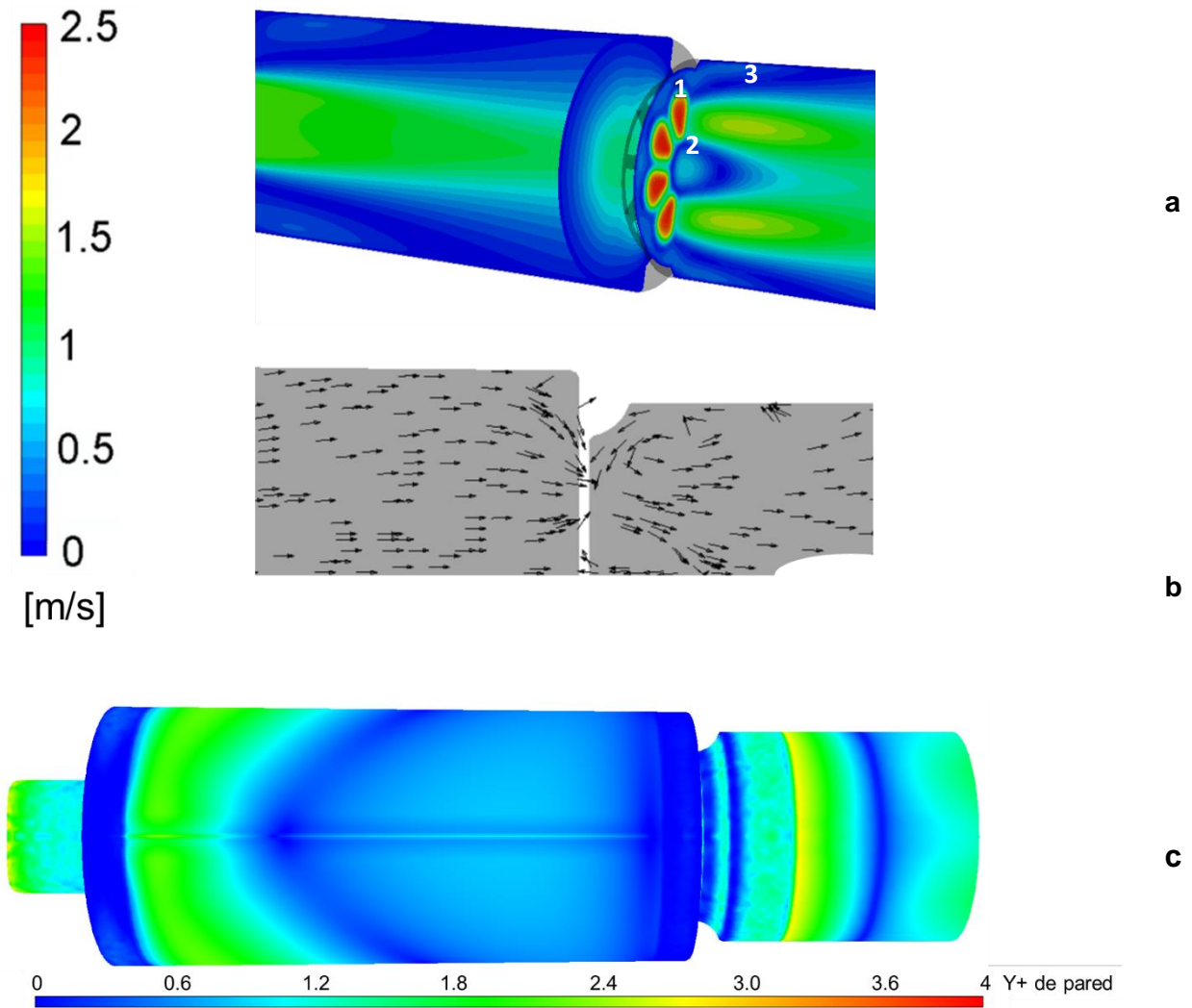


Figura 5. 9. Resultados CFD en SC: a) gráfica de contorno de velocidad de aire; b) gráfica vectorial de movimiento de aire y c) gráfica de contorno de y^+ .

Para analizar el depósito de partículas producido en cada VHC, se simuló inyecciones monodispersas de aerosoles con diámetros de 1,2, 2,8 y 12,2 micras. Estos diámetros de partículas se seleccionaron porque son los Da_{10} , Da_{50} y Da_{90} del aerosol generado en el IDM y, por lo tanto, son tamaños de aerosol representativos de la fracción fina, media y gruesa, respectivamente. Para la ACP, la Figura 5.10 muestra la fracción de partículas que permanece en el flujo de aire (es decir, no depositadas) en función de la coordenada axial x . Se encuentra que las partículas se depositan principalmente la zona de la válvula. Más aún, dos zonas de deposición son identificadas: una antes del orificio de la válvula (situada en la región cercana a la semiesfera) y otra correspondiente a la posición del deflector.

Como era de esperar, las partículas más grandes (12,2 micras) tienen una mayor deposición que las partículas pequeñas (1,2 y 2,8 micras). Esta deposición se observa tanto en la zona semiesférica como en la del deflector. Para las partículas de 12,2 micras, alrededor del 25% se deposita en la zona semiesférica y un 15% en la del deflector. Por otro lado, aproximadamente un 20% de las

partículas de 1,2 micras y un 10% de las de 2,8 micras se depositan respectivamente en estas mismas áreas. A la salida del dispositivo, 60,4, 57,6 y 43,8% de partículas con tamaños de 1,2, 2,8 y 12,2 micras permanecen en la corriente de aire, respectivamente.

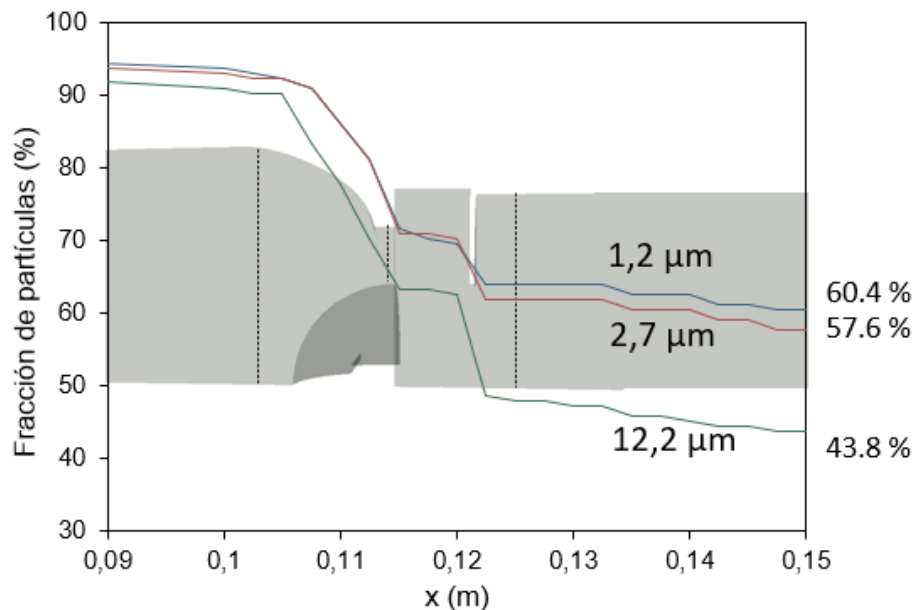


Figura 5. 10. Fracción de partículas en la corriente de aire en función de la coordenada axial x para ACP.

La Figura 5.11a muestra el porcentaje de deposición de partículas en la pared de la aerocámara en función de la coordenada axial. Se observa que la mayor acumulación de partículas ocurre en la zona de la válvula, lo que puede atribuirse a la presencia del asiento de la válvula, al cambio de sección y al aumento de la velocidad del flujo. Para clarificar, en la Figura 5.11b se identifican las zonas correspondientes a la pared externa aguas abajo de la válvula, a la semiesfera y al deflector, identificadas como áreas con una gran deposición de partículas. En estas regiones, la deposición de partículas parece ser principalmente por impacto inercial, ya que la velocidad del aire es relativamente alta, el aire es obligado a cambiar de dirección y hay una mayor proporción de partículas grandes. Las zonas indicadas como de recirculación de aire son aquellas en las que se observa una gran deposición de partículas, pero, de acuerdo con la Figura 5.8b, con una velocidad baja de aire y con dirección del aire contraria. Por lo tanto, en estas regiones, la deposición de partículas ocurre más para partículas finas que para partículas grandes.

En la zona del deflector, dado que la deposición es principalmente por impacto, se explica el resultado de la Figura 5.10 de que las partículas más grandes tengan una mayor deposición que las partículas pequeñas (1,2 y 2,8 micras). Dado que la deposición de partículas en la zona del deflector está directamente vinculada a la velocidad del aire que circula por los orificios de la válvula, como indica la Figura 5.8a, se espera que la presencia y apertura de la *flap* de la válvula modifiquen principalmente la deposición en esta zona del deflector. Los resultados experimentales de la Sección 5.2.1 indicaron que la FE de ACP con válvula es solo un 6% inferior a la de la VHC sin válvula, pero que la FPF de dicha aerocámara con válvula es un 20% inferior a la de la VHC sin

válvula. Por lo tanto, se concluye que la capacidad del deflector para retener partículas de gran tamaño aumenta con la presencia de la válvula. Esto concuerda, además, con la naturaleza inercial de la deposición: las partículas grandes, al tener mayor inercia que las pequeñas, no pueden seguir el flujo de aire y terminan impactando las paredes del deflector, reduciendo el área de flujo cuando la aerocámara tiene válvula. La presencia de la *flap* aumenta la velocidad de las partículas al reducir el área de paso en la válvula, lo que resulta en una mayor deposición de partículas grandes.

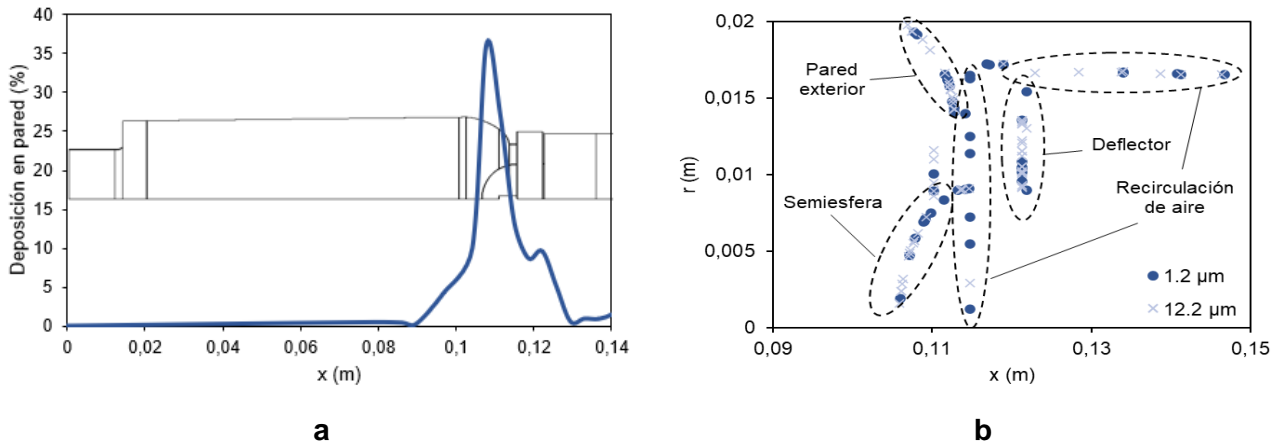


Figura 5. 11. Deposición de partículas en el interior de la aerocámara ACP, donde r y x representan los ejes de coordenadas radial y axial del dispositivo, respectivamente. a) Localización porcentual de la deposición de partículas en pared. b) Localización de partículas por tamaño.

Para la aerocámara SC, la Figura 5.12 muestra la fracción de partículas que permanece en el flujo de aire (es decir, no depositadas) en función de la coordenada axial x . De modo similar a la ACP, las partículas también se depositan principalmente en la zona de la válvula. La deposición por impacto es más significativa en las partículas más grandes, debido a su mayor inercia que les permite moverse de manera más independiente al flujo de aire. Por lo tanto, se concluye que la deposición de partículas ocurre principalmente por impacto.

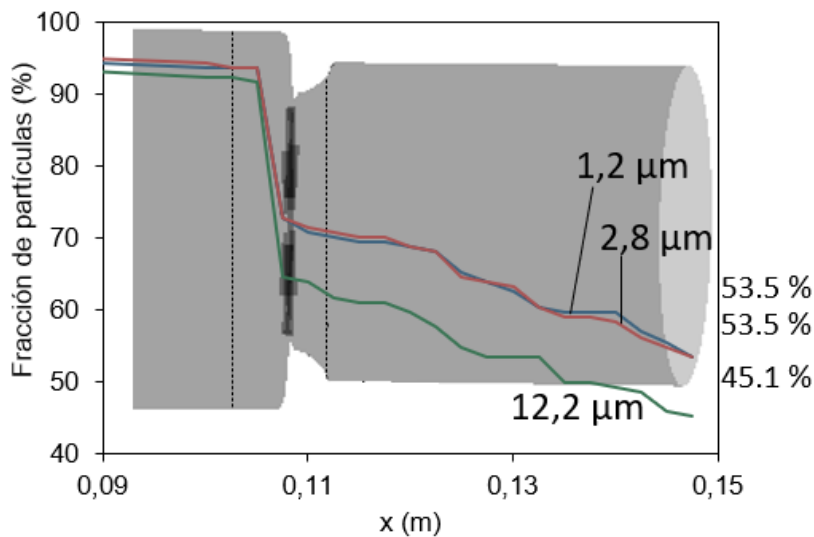


Figura 5. 12. Fracción de partículas en la corriente de aire en función de la coordenada axial x para SC.

Los resultados de la simulación indican que la deposición de partículas de 12,2 micras es de aproximadamente un 30% en el área de la válvula. Por otro lado, la deposición de partículas de 1,2 y 2,8 micras es de aproximadamente un 20% en el área de la válvula. A la salida del dispositivo quedan en la corriente de aire 53,5, 53,5 y 45,1% de partículas de tamaño 1,2, 2,8 y 12,2 micras, respectivamente. Por lo tanto, la influencia del tamaño de las partículas sobre los cambios en la dirección del movimiento de las partículas en el flujo de aire es menor en SC que en ACP.

En la Figura 5.13a se presenta el porcentaje de deposición de partículas en las paredes de la aerocámara SC en función de la coordenada axial. Similar a lo observado en la aerocámara ACP, la mayor acumulación de partículas se concentra en la región de la válvula, lo cual puede atribuirse a la presencia del asiento de la válvula, al cambio de sección y al incremento en la velocidad del flujo. La Figura 5.13b muestra, para la aerocámara SC, la ubicación de partículas depositadas con tamaños de partículas de 1,2 y 12,2 micras (ver Figura 5.6b). Se encuentra que la deposición de partículas es uniforme en toda el área de la sección transversal de la válvula, tanto para partículas pequeñas como grandes. Además, se observa que las zonas de recirculación de aire provocan que una pequeña fracción de partículas finas se deposite aguas abajo de la válvula.

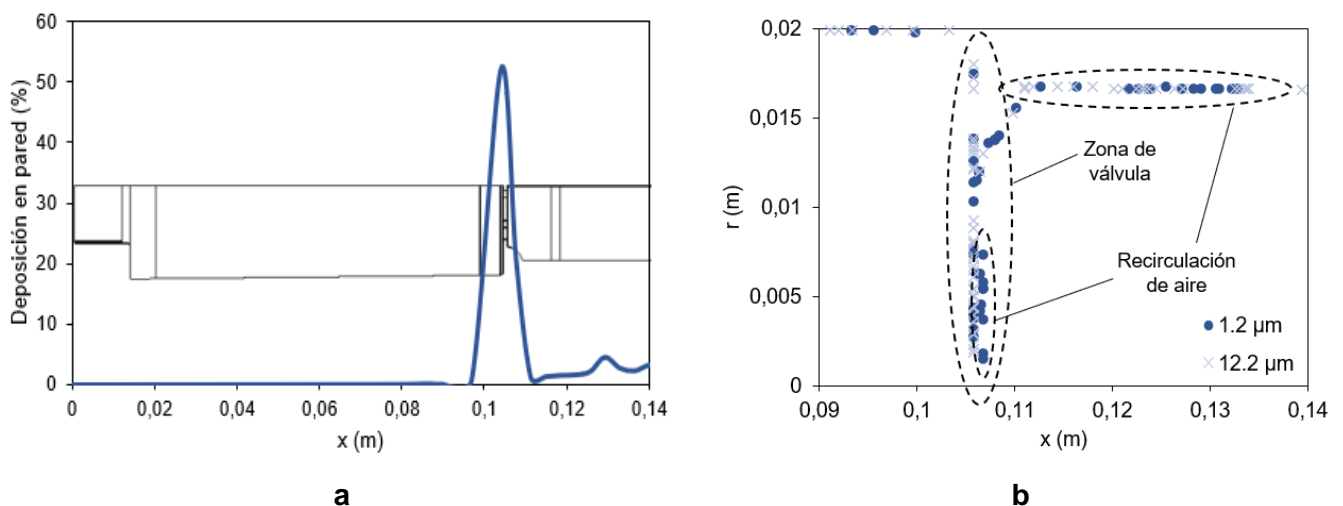


Figura 5. 13. Deposición de partículas en el interior de la aerocámara SC, donde r y x representan los ejes de coordenadas radial y axial del dispositivo, respectivamente. a) Localización porcentual de la deposición de partículas en pared. b) Localización de partículas por tamaño.

Aunque los resultados de las Figuras 5.11a y 5.13a indican que la deposición comienza en esta área, es importante señalar que el modelo utilizado subestima la deposición en el cuerpo del dispositivo. Estudios previos han demostrado que la deposición de partículas ocurre principalmente a partir de la segunda mitad del dispositivo.

5.3. Conclusiones

En este capítulo se realizó un análisis *in vitro* e *in silico* de diferentes VHC comerciales. Los resultados experimentales mostraron que las VHC disminuyen en más de un 50% la dosis emitida con respecto a un IDM solo. Sin embargo, las VHC retuvieron preferentemente partículas grandes

que se depositarían en la garganta y las vías respiratorias superiores del paciente. Por lo tanto, las cámaras de retención mejoran la calidad del aerosol al disminuir el MMAD y aumentan significativamente el porcentaje de partículas finas ($<5 \mu\text{m}$) deseadas para la terapia inhalatoria.

Comparativamente, todas las VHC presentaron parámetros de distribución de partículas similares (MMAD, GSD, FPF). Sin embargo, su fracción emitida fue muy diferente. Por lo tanto, para comparar las performances de aerocámaras, la comparación debería realizarse principalmente en función de la FE.

La ACP presenta una fracción emitida del 42%, mientras que la SC presenta una FE del 25%, siendo estas aerocámaras las de mejor y peor dosis emitida, respectivamente. El dispositivo SC tuvo una mayor deposición de partículas que la ACP, pero con MMAD similar. Esto indica que la separación por tamaño de partícula no es muy diferente entre estas dos aerocámaras. A su vez, estos dispositivos tienen la mejor y peor performance respecto a la fracción de partículas finas que emiten y que pueden ser inhaladas por el paciente (FEPR).

Del estudio focalizado en estos dos dispositivos, cuando se quitaron las *flaps* en los VHC comerciales y 3D, las diferencias en FE desaparecieron, lo que indica la importancia del diseño y la apertura de la válvula frente a otros factores que pueden influir en los parámetros aerodinámicos (volumen, forma, material).

Las simulaciones CFD permitieron una mejor comprensión de las trayectorias de las partículas y cómo se ven afectadas por un obstáculo como la válvula. Se demostró que en ambas VHC la mayor deposición de partículas se produce por impacto en la válvula. Sin embargo, la geometría de la válvula de SC es más simple que la de ACP. De hecho, esta última presenta un deflector que cambia la dirección del aire y afecta la trayectoria de las partículas, lo que resulta en la deposición de partículas principalmente grandes.

Se observaron varias zonas de recirculación de aire, principalmente ubicadas junto a la pared del cuerpo del VHC y en el área de válvulas. A pesar de la deposición de partículas finas provocada por la recirculación del aire, la fracción emitida de partículas finas es alta.

Si bien varios factores de las VHC influyen en la dosis administrada, se ha encontrado que una de las características principales que afecta el rendimiento de los dispositivos es el diseño de la válvula. Se necesitan estudios experimentales y de simulación sobre prototipos de válvulas, con y sin *flaps*, para evaluar futuros diseños que optimicen la dosis administrada y mejoren la administración de aerosoles presurizados a los pacientes.

5.4. Bibliografía

Anderson, G., Johnson, N., Mulgirigama, A., & Aggarwal, B. (2018). Use of spacers for patients treated with pressurized metered dose inhalers: focus on the VENTOLIN™ Mini Spacer. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 15(4), 419-430.

Asthm Initiative of Michigan (s.f.). Adult Frequently Asked Question. Disponible en: <https://getastmahelp.org/adult-faq.aspx>. Último acceso el 1 de julio de 2024.

Azimi, S., & Arzanpour, S. (2024). Enhancing Inhalation Drug Delivery: A Comparative Study and Design Optimization of a Novel Valved Holding Chamber. *Journal of Biomechanical Engineering*, 146(4).

Barry, P. W., & O'Callaghan, C. (1995). The optimum size and shape of spacer devices for inhalational therapy. *Journal of Aerosol Medicine*, 8(3), 303-305.

Berlinski, A., & Pennington, D. (2017). Effect of interval between actuations of albuterol hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhalers on their aerosol characteristics. *Respiratory Care*, 62(9), 1123-1130.

Berlinski, A., von Hollen, D., Hatley, R. H., Hardaker, L. E., & Nikander, K. (2017). Drug delivery in asthmatic children following coordinated and uncoordinated inhalation maneuvers: a randomized crossover trial. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 30(3), 182-189.

Bossard, M. K. (2013). Help With Metered Dose Inhalers: Valved Holding Chambers. *Journal of Asthma & Allergy Educators*, 4(5), 237-239.

Corr, D. M. D. R. G. M., Dolovich, M., McCormack, D., Ruffin, R., Obminski, G., & Newhouse, M. (1982). Design and characteristics of a portable breath actuated, particle size selective medical aerosol inhaler. *Journal of Aerosol Science*, 13(1), 1-7.

Csonka, P., & Lehtimäki, L. (2019). Valved holding chamber drug delivery is dependent on breathing pattern and device design. *ERJ open research*, 5(1).

Di Berardino, F., Cesarani, A., Moles, A., & Brenna, O. (2012). The emitted dose of drug from a valved holding chamber using five pressurized metered dose inhalers. *International Journal of Drug Delivery*, 4(3), 336-340.

Dissanayake, S., Nagel, M., Falaschetti, E., & Suggett, J. (2018). Are valved holding chambers (VHCs) interchangeable? An in vitro evaluation of VHC equivalence. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 48, 179-184

Dissanayake, S., & Suggett, J. (2018). A review of the in vitro and in vivo valved holding chamber (VHC) literature with a focus on the AeroChamber Plus Flow-Vu Anti-static VHC. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 12, 1753465817751346.

GEMA 5.2. Guía Española para el Manejo del Asma. Sociedad Española de Neumonología y Cirugía Torácica (2022). Disponible en: www.gemasma.com.

GINA, Global Initiative for Asthma (2023). Pocket guide for asthma management and prevention. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Pocket-Guide-WMS.pdf>. Último acceso el 1 de julio de 2024.

Goncalves, T. M., Alhanout, K., Nicolay, A., Dubus, J. C., de Santana, D. P., & Andrieu, V. (2013). Comparative in vitro performance of three small-volume valved holding chambers with beclomethasone/formoterol pressurized metered dose inhaler. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 26(4), 223-227.

Hatley, R. H., von Hollen, D., Sandell, D., & Slator, L. (2014). In vitro characterization of the OptiChamber Diamond valved holding chamber. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 27(S1), S-24.

- Lavorini, F., Barreto, C., van Boven, J. F., Carroll, W., Conway, J., Costello, R. W., ... & Usmani, O. S. (2020). Spacers and valved holding chambers—the risk of switching to different chambers. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(5), 1569-1573.
- Liu, X., Guo, C., Chowdhury, B., Starke, P., Limb, S., Peri, P., ... & Doub, W. (2017). Valved holding chambers and in vitro metered dose inhaler performance: effects of flow rate and inhalation delay. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 30(6), 399-410.
- Mitchell, J. P., & Nagel, M. W. (2007). Valved holding chambers (VHCs) for use with pressurized metered-dose inhalers (pMDIs): a review of causes of inconsistent medication delivery. *Primary Care Respiratory Journal*, 16(4), 207-214.
- Mitchell, J., Avvakoumova, V., Mackay, H., Ali, R., & Nagel, M. (2008). Substantial in vitro equivalence exists for anti-static and non-static versions of the same valved holding chamber (VHC) family provided pre-washing of the non-static version is undertaken to mitigate electrostatic charge. *Drug Delivery to the Lungs*, 19.
- Nicola, M., Soliman, Y. M., Hussein, R., Saeed, H., & Abdelrahim, M. (2020). Comparison between traditional and nontraditional add-on devices used with pressurized metered-dose inhalers. *ERJ Open Research*, 6(4).
- Nikander, K., Nicholls, C., Denyer, J., & Pritchard, J. (2014). The evolution of spacers and valved holding chambers. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 27(S1), S-4.
- Nisticò, R., D'Arienzo, M., Di Credico, B., Mostoni, S., & Scotti, R. (2022). The role of inorganic fillers in electrostatic discharge composites. *Inorganics*, 10(12), 222.
- Oliveira, R. F., Teixeira, S. F., Silva, L. F., Teixeira, J. C., & Antunes, H. (2012). Development of new spacer device geometry: a CFD study (part I). *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, 15(8), 825-833.
- Oliveira, R. F., Teixeira, S. F., Marques, H. C., & Teixeira, J. C. (2014, February). Efficiency evaluation of VHC: a CFD comparison study at constant flow. In *Proceedings of the 2014 international conference on mechanics, fluid mechanics, heat and mass transfer*, Interlaken, Switzerland (pp. 22-24).
- Oliveira, R. F., Silva, M. V., Machado, A. V., Oliveira, M. A. S. C. G., Marques, H. M. C., Teixeira, S. F. C. F., & Teixeira, J. C. (2015). Experimental Assessment of Emitted Dose from Valved Holding Chamber Devices. *Proceedings of the ASME 2014 International Mechanical Engineering Congress and Exposition*. Volume 3: Biomedical and Biotechnology Engineering. November 14–20, 2014.
- Oliveira, R. F., Cabral Marques, H. M., Machado, A. V., Teixeira, J. C., & Teixeira, S. F. (2015, November). VHC Performance Evaluation at Constant Flow: 30 L/Min. In *ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition* (Vol. 57380, p. V003T03A098). American Society of Mechanical Engineers.
- Oliveira, R. F., Teixeira, S. F. C. F., Cabral-Marques, H. M., & Teixeira, J. C. F. (2017, August). Numerical Simulation of Salbutamol Deposition in VHC Devices. In *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* (Vol. 30, No. 4, pp. A9-A9).
- Pourchez, J., Leclerc, L., Sarry, G., Vergnon, J. M., & Dubus, J. C. (2017). Chambres d'inhalation pour délivrance de fluticasone chez le nourrisson au banc d'essai. *Revue des Maladies Respiratoires*, 34(1), 29-35.
- Rau, J. L., Coppolo, D. P., Nagel, M. W., Avvakoumova, V. I., Doyle, C. C., Wiersema, K. J., & Mitchell, J. P. (2006). The importance of nonelectrostatic materials in holding chambers for delivery of hydrofluoroalkane albuterol. *Respiratory care*, 51(5), 503-510.
- Ravettino, Agustina & Scarabino, Ana & Bacchi, Federico. (2020). Numerical Study of a Modified Valved Holding Chamber for Spray Inhalation. *The Journal of Scientific and Engineering Research*. 7. 107-121.

- Rees, P. J., Clark, T. J., & Moren, F. (1982). The importance of particle size in response to inhaled bronchodilators. *European journal of respiratory diseases*. Supplement, 119, 73-78.
- Saeed, H., Abdelrahim, M. E., Rabea, H., & Salem, H. F. (2020). Evaluation of disposable and traditional accessory devices for use with a pressurized metered-dose inhaler. *Respiratory care*, 65(3), 320-325.
- Sarkar, S., Peri, S. P., & Chaudhuri, B. (2017). Investigation of multiphase multicomponent aerosol flow dictating pMDI-spacer interactions. *International Journal of Pharmaceutics*, 529(1-2), 264-274.
- Slator, L., von Hollen, D., Sandell, D., & Hatley, R. H. (2014). In vitro comparison of the effect of inhalation delay and flow rate on the emitted dose from three valved holding chambers. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 27(S1), S-37.
- Suggett, J., Nagel, M., Doyle, C., Schneider, H., & Mitchell, J. (2015). Use of valved holding chambers without pre-conditioning and the influence of anti-static materials. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 28(4), A4-5.
- Tena, A. F., & Clarà, P. C. (2012). Deposition of inhaled particles in the lungs. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, 48(7), 240-246
- Wildhaber, J. H., Devadason, S. G., Eber, E., Hayden, M. J., Everard, M. L., Summers, Q. A., & LeSouëf, P. N. (1996). Effect of electrostatic charge, flow, delay and multiple actuations on the in vitro delivery of salbutamol from different small volume spacers for infants. *Thorax*, 51(10), 985-988.
- Yazdani, A., Normandie, M., Yousefi, M., Saidi, M. S., & Ahmadi, G. (2014). Transport and deposition of pharmaceutical particles in three commercial spacer–MDI combinations. *Computers in biology and medicine*, 54, 145-155.

La invención consiste en el arte de combinar ideas

Mary Shelley

Capítulo 6.

Estudio de diseños de aerocámaras

Capítulo 6 – Estudio de diseños de aerocámaras

6.1. Introducción

La primera aerocámara con válvula fue patentada en 1976, marcando un avance significativo en la administración de medicamentos inhalados (Moren & Watterlin, 1979). Como se demostró en el capítulo anterior, los IDM combinados con aerocámaras entregan una mayor fracción de partículas pequeñas en comparación con los utilizados sin ellas. Sin embargo, la fracción respirable, la deposición pulmonar y la eficacia varían considerablemente de una aerocámara a otra. Aunque varios factores inciden en el rendimiento del dispositivo, desde 1994 se ha comprobado que el diseño y la ubicación de la válvula de inhalación son factores que influyen significativamente en su desempeño (Holzner & Muller, 1994; Chew & Chan, 2000; Fink & Rubin, 2005; Mitchell & Dolovich, 2012; McIvor *et al.*, 2018; de Charras *et al.*, 2023), lo cual también fue demostrado en el Capítulo 5.

Las válvulas de las aerocámaras desempeñan un papel crucial al retener el fármaco en aerosol dentro del dispositivo hasta el momento de la inhalación, y permitiendo que el paciente exhale sin que el aerosol regrese a la aerocámara. Como se mencionó en la Sección 2.1, las válvulas constan de un asiento de válvula rígido con orificios y con flaps móviles que permiten el paso de aire y partículas a través del área libre de los orificios durante la inhalación y los cubre durante la exhalación. Aerocámaras como la ACP tienen un asiento de válvula con un orificio anular (Figura 2.2f), mientras que otros modelos presentan varios orificios triangulares, como A, AK, SC, AP y AH (Figuras 2.2a a 2.2e, respectivamente). Hay estudios que han demostrado que la válvula de inhalación de la aerocámara debe tener una baja resistencia a la apertura para administrar la dosis requerida con el mínimo esfuerzo inspiratorio (Reginato *et al.*, 2011; Courtney *et al.*, 2016). Este aspecto adquiere especial relevancia en el tratamiento de pacientes pediátricos y lactantes, ya que su capacidad para generar la fuerza necesaria para abrir la válvula es menor (Rau & Hess, 2009; Carrigy *et al.*, 2014; Herbes *et al.*, 2019).

De acuerdo a Oliveira *et al.* (2010), mediante modificaciones simples en la forma de la sección transversal de la geometría de la válvula es posible producir cambios significativos en el comportamiento del flujo de aire. Específicamente, los autores recomendaron diseños en que se disminuyera la velocidad del flujo y redujera el área de recirculación en la zona postválvula para minimizar la pérdida de fármaco y al aumentar la dosis pulmonar. Para lograr estos resultados, y a partir de simulaciones CFD, propusieron un diseño óptimo caracterizado por una sección transversal con forma hiperbólica en la pared adyacente a la entrada, donde impacta el flujo, y una forma parabólica en la salida (Figura 6.1).

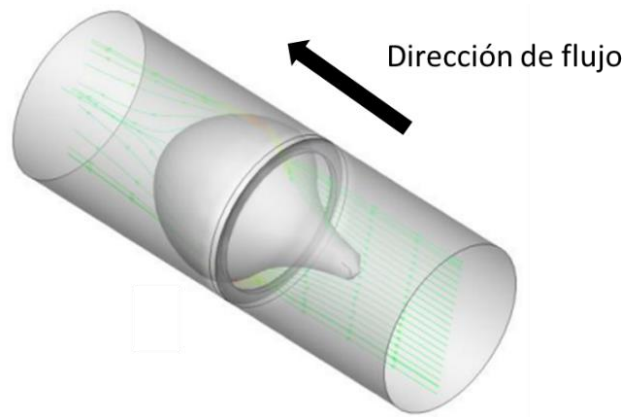


Figura 6. 1. Diseño óptimo de Oliveira *et al.* (2010). Adaptado de Oliveira *et al.* (2010).

Yazdani *et al.* (2014) estudiaron la deposición por impacto en la zona anterior y posterior de la válvula mediante simulaciones CFD. Los autores compararon dos aerocámaras comerciales con asiento de válvula tipo cuadrante (Figura 6.2) que contribuye a retener partículas relativamente grandes mediante deposición por impacto. Los resultados indican que la ubicación de la obstrucción antes de la válvula (Figura 6.2a) genera una deposición de partículas mayor que si la misma es ubicada luego de la válvula (Figura 6.2b). Además, los autores demostraron mediante simulaciones CFD que una tercera aerocámara (Figura 6.2c), que no posee este tipo de obstrucción, presenta una mayor fracción emitida, aunque con menor retención de partículas grandes. Es decir, esta aerocámara presenta menor deposición por impacto en comparación con las aerocámaras con válvula tipo cuadrante. Aunque las aerocámaras estudiadas poseen volúmenes y formas de cuerpo diferentes, variables relevantes en la performance aerodinámica, Yazdani *et al.* (2014) interpretaron los resultados solo en función de la presencia y ubicación de la obstrucción. Estos autores también sugirieron que el diseño óptimo de la aerocámara puede ser dependiente de la distribución de tamaño de partículas emitida por el IDM y destacaron la importancia de minimizar la turbulencia del flujo para disminuir la deposición de partículas.

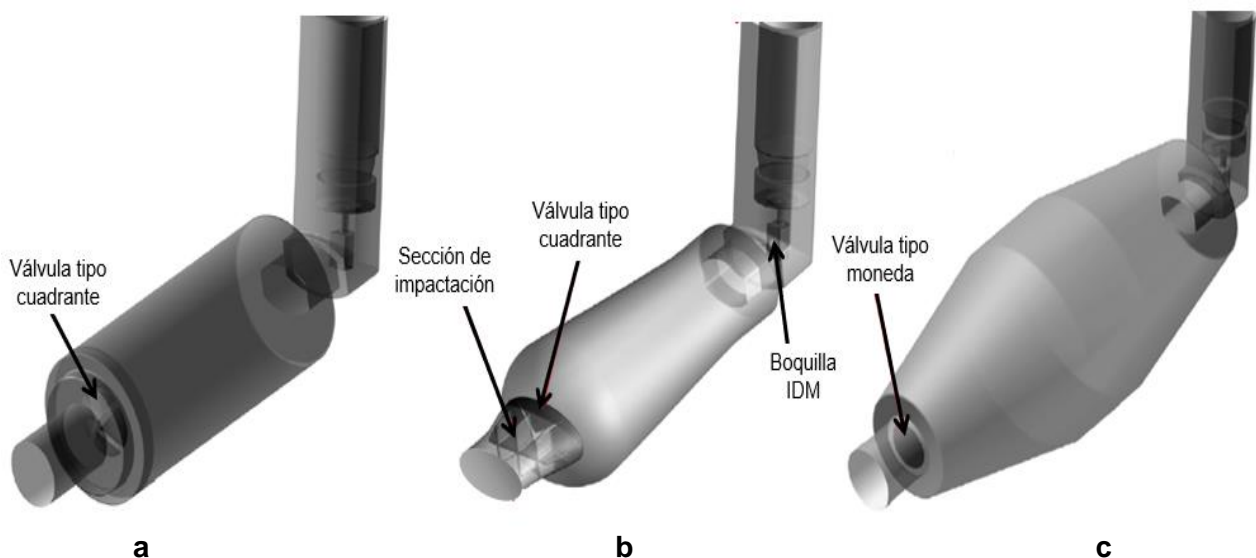


Figura 6. 2. Diseños de válvula estudiados por Yazdani *et al.* Adaptado de Yazdani *et al.*, 2014.

Recientemente, Azimi & Arzanpour (2024) propusieron un diseño optimizado de la válvula utilizando CFD. Dicho diseño consiste en una válvula tipo moneda similar a la Figura 6.2c, optimizada basándose en el principio de impacto de partículas y una sección cónica convergente en la zona pre-válvula. Según los autores, estas mejoras permiten el paso de más del 95% de las partículas por debajo de 7 micras, mientras que más del 75% de las partículas de 8 micras son filtradas. Sin embargo, este diseño fue probado únicamente con un prototipo de aerocámara de aluminio. Si bien es un material apto, está poco difundido para estos dispositivos debido a que son relativamente costosos de fabricar, más difíciles de manipular y no permiten la visualización de la pluma de aerosol en su interior (Snyder & Schmidt, 2008).

Como se mostró en el Capítulo 5, el diseño y la apertura de la *flap* de la válvula tienen un gran impacto en los parámetros aerodinámicos. En efecto, la eliminación de las *flaps* en las aerocámaras comerciales y prototipos 3D reduce las diferencias en la FE. Además, la simulación CFD permite comprender mejor las trayectorias de las partículas y cómo se ven afectadas por un obstáculo como la válvula. Es importante destacar que en la literatura son escasos los trabajos que se centran en la válvula de la aerocámara, y los que existen abordan el análisis de válvulas con un diseño diferente al de las estudiadas en esta tesis. Aún más limitados son los estudios que analizan el impacto de su diseño y funcionamiento en la cantidad de fármaco liberado desde la aerocámara y en la distribución de tamaño de partícula. Aunque se demostró hace casi 3 décadas que la construcción de la válvula tiene un impacto en la administración de fármacos, los esfuerzos de mejorar la performance se han centrado en otros aspectos de la aerocámara, como los materiales, la forma e indicadores de funcionamiento (e.g., silbato FLOWsignal en la Aerochamber Plus).

En este capítulo se aborda un estudio del diseño de aerocámaras, analizando el impacto de sus partes sobre los parámetros de aerosolización, con énfasis en el diseño de la válvula. Para ello, partiendo de un prototipo fabricado con partes intercambiables, en la Sección 6.2 se investiga el efecto de modificar diferentes aspectos, como el cuerpo, la boquilla, el asiento de la válvula, la presencia y forma de apertura de las aletas de la válvula, así como el tamaño y la ubicación de los orificios de la válvula, sobre los parámetros de aerosolización. Basándose en los resultados obtenidos en la Sección 6.2, se concluye sobre el diseño que permita alcanzar una alta fracción emitida con una proporción adecuada de partículas finas y una baja deposición en orofaringe. Luego, en la Sección 6.3 se lleva a cabo un análisis fluidodinámico mediante simulación para comprender la influencia del tamaño y la ubicación de los orificios de la válvula. La identificación de combinaciones de tamaño y ubicación de orificios, que maximiza el rendimiento de la aerocámara, permitirá finalizar la propuesta de diseño de la misma. Finalmente, se analiza la equivalencia de los diseños con respecto a la aerocámara comercial de referencia, evaluando cuáles de los diseños tienen la misma dosis emitida que la aerocámara de referencia. Las conclusiones de este capítulo contribuyen a identificar reglas de diseño que permitan igualar o superar las funciones de las aerocámaras del mercado. Además, se proveen algunas características adicionales del prototipo

fabricado en cuanto a manipulación, transporte y limpieza, que aportan en cuanto a necesidades, capacidades y limitaciones del usuario, promoviendo que el dispositivo sea intuitivo y fácil de usar.

6.2. Casos de estudio

Con el propósito de evaluar cómo los parámetros geométricos afectan el rendimiento de las aerocámaras, se llevaron a cabo ensayos mediante la utilización de un prototipo de VHC que consta de un cuerpo acrílico y partes fabricadas mediante impresión 3D (Figura 2.4). La implementación de este prototipo constituye una estrategia efectiva para independizar los ensayos de las variaciones inherentes a la producción de cada aerocámara comercial, tales como diferencias en volumen y materiales. Además, permite llevar a cabo ajustes y modificaciones en el diseño, al mismo tiempo que se mantienen constantes otros factores. En particular, se utilizaron dos diseños de asiento de válvula como casos base: uno con orificios triangulares y otro con orificio anular (Figura 6.3a y 6.3b, respectivamente), basados en el diseño de las aerocámaras SC y ACP (Capítulo 5). La Tabla 6.1 presenta los parámetros evaluados y su justificación, así como una descripción de los ensayos experimentales realizados y/o comparados.

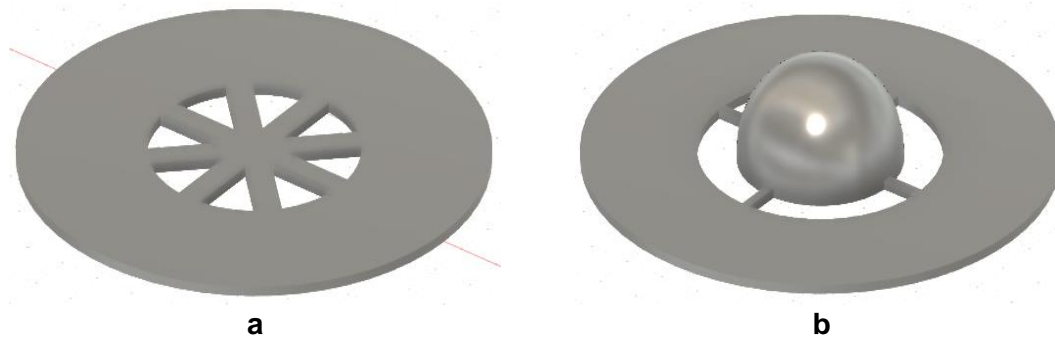


Figura 6. 3. Diseños de asiento de válvula utilizados en el prototipo: a) válvula triangular; b) de válvula anular.

Tabla 6.1. Resumen de los ensayos realizados.

Ensayo	Parámetro estudiado	Casos	¿Por qué analizar este parámetro?
A	Cuerpo	<p>Sin válvula</p> <p>Válvula comercial de ACP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuerpo de ACP comercial. • Cuerpo de prototipo. <p>Válvula comercial de SC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuerpo de SC comercial. • Cuerpo de prototipo. 	Es el espacio en que el aerosol liberado por el IDM se desarrolla y expande.
B	Asiento de la válvula	<p>Prototipo con válvula anular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esférico. • Cónico. • Plano. 	Modifica cómo el flujo de aire se aproxima a la válvula.
C	Flaps	<p>Prototipo con válvula anular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con <i>flaps</i>. • Sin <i>flaps</i>. <p>Prototipo con válvula triangular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con <i>flaps</i>. • Sin <i>flaps</i>. 	Influye en el área libre de la válvula.
D	Apertura de las flaps	<p>Prototipo con válvula triangular</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Flaps</i> abriendo hacia el interior. • <i>Flaps</i> abriendo hacia el exterior. 	Influye en la dirección del flujo de aire al pasar por los orificios.
E	Material de las flaps	<p>Prototipo con válvula anular</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Flaps</i> comercial. • <i>Flaps</i> de lámina Parafilm <p>Prototipo con válvula triangular</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Flaps</i> comercial. • <i>Flaps</i> de lámina Parafilm 	Influye en la resistencia de las <i>flaps</i> para abrirse con el flujo de aire.
F	Diseño postválvula	<p>Prototipo 3D con válvula anular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Convergente, estrecha. • Convergente, ancha. • Recta. 	Modifica el flujo de aire aguas abajo de la válvula.
G	Tamaño y ubicación de orificios de válvula	<p>Prototipo 3D</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caso base triángulos sin <i>flap</i>. • Triángulos con <i>flap</i>. • Triángulos periféricos con <i>flap</i>. • Triángulos grandes sin <i>flap</i>. • Triángulos grandes con <i>flap</i>. • Caso base anular. • Anular área grande. 	Influye en el área libre en la válvula y en posición radial en que el flujo se mueve por los orificios.

6.3. Resultados

6.3.1. Resultados experimentales

Los diversos ensayos realizados permitieron llevar a cabo una evaluación detallada de cómo las variaciones en los parámetros de diseño de la aerocámara influyen en su eficacia y funcionalidad.

A. Influencia del cuerpo del dispositivo

En primera instancia, se llevaron a cabo ensayos considerando al prototipo como un espaciador, es decir, compuesto únicamente por el tubo acrílico y los extremos impresos en 3D, sin incluir la válvula. En cuanto a la distribución de tamaño de partículas, el aerosol emitido por el espaciador presenta un MMAD de $2,6 \pm 0,1 \mu\text{m}$ y un GSD de $1,7 \pm 0,1$. Estos valores indican que el diámetro medio de la distribución de partículas es similar al del IDM ($2,7 \pm 0,4$), pero se logra una distribución más estrecha y homogénea.

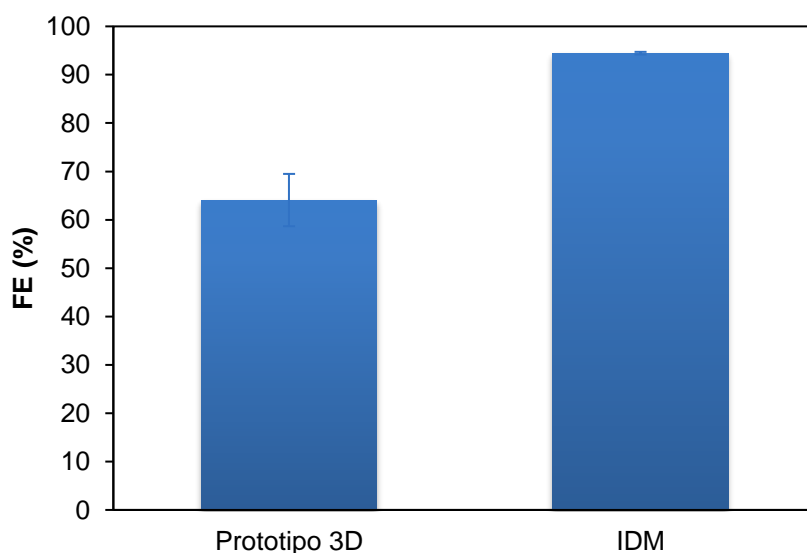


Figura 6. 4. Resultados de la fracción emitida del espaciador en prototipo 3D en comparación con el uso directo de IDM.

La fracción emitida del espaciador es de $64,1 \pm 5,4 \%$, aproximadamente un 30% menor que la del IDM (Figura 6.4). Esto significa que, del total de partículas que ingresan al espaciador, alrededor del 36% se pierde debido a diversos factores, como la carga electrostática en las paredes del tubo, cambios de sección y pérdidas en la sección postválvula y sus conexiones correspondientes a la impresión 3D. Debido a que el valor de fracción emitida será menor al incluir la válvula, el 64% representa el máximo porcentaje de fracción emitida alcanzable con el cuerpo de prototipo utilizado.

En una segunda etapa, se realizó un análisis comparativo entre los cuerpos de las aerocámaras comerciales y el prototipo 3D. Para ello, en los prototipos 3D se utilizaron las *flaps* de las válvulas comerciales ACP y SC (Figura 2.2), de tal modo de independizar a los ensayos de esta variable.

Esta comparación permite identificar y comprender las diferencias y similitudes estructurales y de diseño entre las aerocámaras comerciales y el prototipo desarrollado.

En la Tabla 6.2 se presentan los resultados para ambos diseños en estudio. Para el diseño de válvula anular, se obtienen resultados similares entre la VHC comercial (ACP) y el prototipo 3D. En ambos casos se obtiene una distribución de tamaño de partículas con un MMAD adecuado ($2,5 \pm 0,1 \mu\text{m}$ y $2,6 \pm 0,2 \mu\text{m}$, para comercial y prototipo respectivamente) y un GSD de $1,7 \pm 0,1$ para ambos dispositivos. En este caso, las únicas diferencias estadísticamente significativas se presentan en la fracción de partículas menores a 5 micras que serían inhaladas por el paciente (FEPR) y en la de depósito orofaríngeo (IP + S1).

En el caso de la válvula triangular, ambos dispositivos presentan una distribución de tamaño con MMAD y GSD iguales ($2,3 \pm 0,1 \mu\text{m}$ y $1,7 \pm 0,1$, respectivamente). La principal diferencia entre la aerocámara comercial (SC) y el prototipo 3D se presenta en la fracción emitida. Esta diferencia se traslada a la fracción de partículas finas inhalables, la cual es considerablemente mayor para el prototipo 3D.

Tabla 6.2. Resultados de los ensayos de las aerocámaras comerciales (ACP y SC) y sus respectivos prototipos 3D con *flap* comercial.

	Válvula anular		Válvula triangular	
	Comercial	Prototipo 3D	Comercial	Prototipo 3D
FPF $< 5 \mu\text{m}$ (%)	$76,7 \pm 2,7$	$79,9 \pm 1,1$	$80,5 \pm 3,1^a$	$86,5 \pm 1,9^b$
FPF $< 3 \mu\text{m}$ (%)	$52,5 \pm 1,8$	$54,0 \pm 2,2$	$58,2 \pm 3,2$	$61,3 \pm 3,1$
FE (%)	$44,0 \pm 3,3$	$48,1 \pm 3,9$	$24,4 \pm 2,2^a$	$35,7 \pm 4,8^b$
FEPR (%)	$33,8 \pm 3,3^a$	$38,5 \pm 3,6^b$	$19,6 \pm 1,8^a$	$30,9 \pm 4,3^b$
IP + S1 (%)	$7,0 \pm 1,2^a$	$4,6 \pm 1,0^b$	$2,7 \pm 0,9$	$2,3 \pm 0,1$

Valores con superíndice indican que se presentan diferencias estadísticamente significativas.

Estos resultados sugieren una mejora en la performance del prototipo respecto al modelo comercial, observándose una mayor influencia del cuerpo en el diseño de VHC con válvula triangular que en el anular. Dado que los prototipos presentan la misma longitud que los dispositivos comerciales, esta mejora podría atribuirse en principio al hecho de que su diámetro es aproximadamente un 7,1% mayor y/o al material del cuerpo. Un aumento en el diámetro puede resultar en una desaceleración mayor de la pluma de aerosol, resultando en un incremento de la fracción de partículas respirables. Estos resultados son consistentes con los reportados previamente por Barry & O`Callaghan (1995). En cuanto a la influencia del material, los valores de resistividad superficial reportados para el acrílico se encuentran en el orden de 10^{14} ohm/cuadrado, siendo significativamente mayores a la resistividad superficial típica de los materiales con que finalmente se construyen las aerocámaras comerciales, que se encuentran en el orden de los 10^{12} ohm/cuadrado o menos, si se trata de

aquellas con tratamiento antiestático (Snyder & Schmidt, 2008; Professional Plastics, s.f.). Es decir, el acrílico utilizado en el prototipo tendría propiedades menos efectivas en comparación con el material de referencia de la VHC para minimizar la acumulación de cargas estáticas (Snyder & Schmidt, 2008). Aun cuando en la elección del material para el prototipado, se adopta un enfoque conservador en términos de propiedades electrostáticas, es necesario realizar estudios experimentales adicionales para seleccionar los materiales definitivos del producto.

B. Influencia de la presencia o ausencia de las *flaps*

Los resultados de los ensayos del prototipo 3D con y sin *flaps* se presentan en la Tabla 6.3. En ambos casos, se observa un aumento en la fracción emitida y en el MMAD al retirar la *flap*, comportamiento que coincide con lo reportado previamente por otros autores (Fok *et al.*, 1997; Chuffart, 2001; Eckes *et al.*, 2022). Estos resultados confirman que la presencia de las *flaps* influye significativamente en la distribución de tamaño de partículas emitida por las aerocámaras al ser una superficie adicional donde las mismas pueden impactar y quedar retenidas. Además, el uso de *flaps* produce una mayor proporción de partículas finas en el aerosol emitido. Este resultado se relaciona con que una mayor proporción de partículas relativamente grandes quede retenida en las *flaps*.

Tabla 6.3. Resultados de los ensayos de los prototipos 3D con válvula anular y triangular, con y sin *flap*.

	Válvula anular		Válvula triangular	
	Con <i>flap</i>	Sin <i>flap</i>	Con <i>flap</i>	Sin <i>flap</i>
MMAD (μm)	2,2 \pm 0,0	2,5 \pm 0,1	2,4 \pm 0,1	2,7 \pm 0,2
GSD	1,7 \pm 0,0	1,7 \pm 0,1	1,7 \pm 0,0	1,7 \pm 0,1
FPF $<$ 5 μm (%)	85,9 \pm 0,4	81,9 \pm 2,8	85,0 \pm 2,4	81,8 \pm 5,9
FPF $<$ 3 μm (%)	63,0 \pm 0,4	57,6 \pm 3,1	59,2 \pm 2,7	54,5 \pm 3,1
FE (%)	42,8 \pm 4,4 ^a	56,1 \pm 5,1 ^b	40,6 \pm 0,8 ^a	53,6 \pm 3,0 ^b
FEPR (%)	36,8 \pm 4,0	46,0 \pm 5,4	34,5 \pm 0,7 ^a	43,8 \pm 2,1 ^b
IP + S1 (%)	3,1 \pm 0,1	5,0 \pm 1,5	2,6 \pm 0,8	4,0 \pm 1,0

Valores con superíndice indican que se presentan diferencias estadísticamente significativas.

Tanto para la válvula anular como la triangular, se observa que la fracción de partículas finas disponible para el paciente (FEPR) es mayor en los prototipos que no contienen *flap*. Esto se debe a que, al retirar las *flaps*, el aumento en la fracción emitida es mayor que la disminución en la fracción de partículas finas. Estos resultados sugerirían que el uso del dispositivo sin *flap* podría ser beneficioso. Sin embargo, desde una perspectiva clínica, la presencia de las *flaps* es necesaria debido a varias razones fundamentales. El aerosol, al permanecer suspendido en el interior del dispositivo durante un breve periodo de tiempo, facilita la inhalación al eliminar la necesidad de coordinar la inspiración con la actuación del IDM. Asimismo, las *flaps* únicamente se abren durante

la inhalación, por lo que evitan la dilución del aerosol al exhalar dentro del dispositivo y reduce la pérdida de fármaco en caso de que el paciente retire accidentalmente el dispositivo de su rostro (Suggett *et al.*, 2018). Además, es importante tener en cuenta que los espaciadores sin válvula no pueden prevenir por completo la llegada de partículas más grandes que, asociadas a una alta velocidad, impactan inercialmente en la zona orofaríngea (Kofman *et al.*, 2006; Rodriguez-Martinez *et al.*, 2021; Sívori *et al.*, 2021).

C. Influencia del diseño del asiento de la válvula

La aerocámara ACP se destaca por incorporar una semiesfera en su asiento de válvula anular, característica única que no se encuentra en el diseño de ningún otro dispositivo. Además, este dispositivo comercial presenta el mejor rendimiento aerodinámico (ver Capítulo 5). Dada la posible importancia de esta sección en el cambio del flujo de aire hacia la válvula, se llevaron a cabo modificaciones al asiento de válvula de esta aerocámara. De este modo, se analizaron tres casos, el original con semiesfera y dos variantes: una geometría cónica y una geometría plana (Figura 6.5).

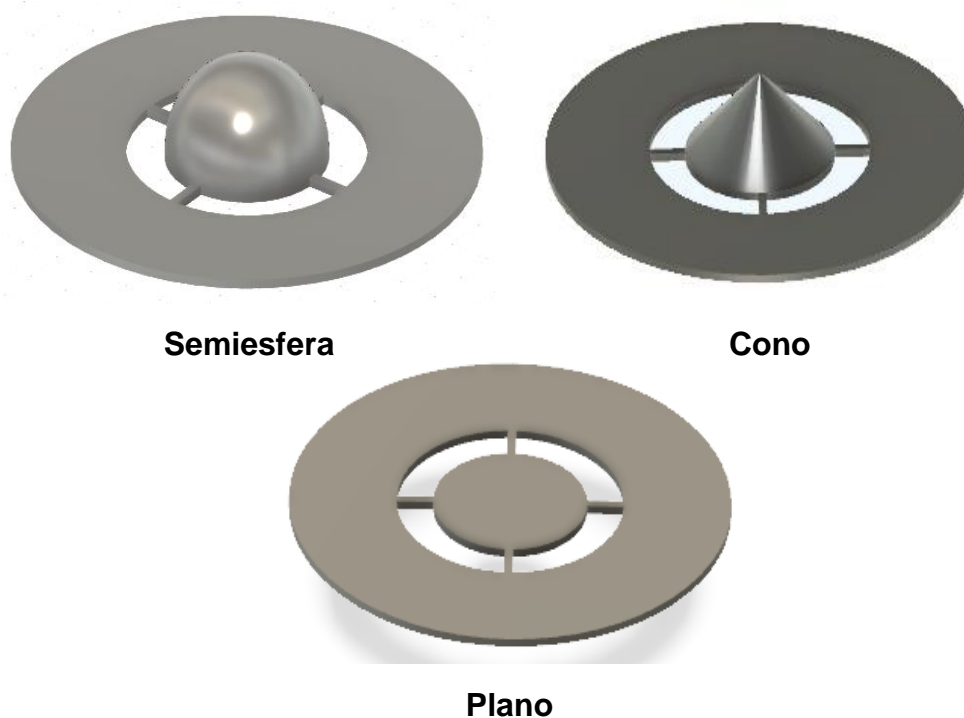


Figura 6. 5. Variaciones de la geometría pre-válvula del asiento de válvula anular analizadas.

Los resultados de los tres diseños de asiento de válvula se presentan en la Tabla 6.4. Como se puede observar, no hay cambios apreciables ni diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros analizados. Estos resultados sugieren que los tres tipos de asientos de válvula en el diseño anular tienen un desempeño similar en términos de distribución de tamaño de partículas y eficacia en la liberación del fármaco.

Tabla 6.4. Resultados de los ensayos del prototipo 3D con asiento de válvula modificado.

	Asiento de válvula anular		
	Semiesférico	Cónico	Plano
MMAD (μm)	$2,5 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,2$
GSD (%)	$1,8 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,0$	$1,7 \pm 0,1$
FPF < 5 μm (%)	$79,8 \pm 3,5$	$78,9 \pm 1,4$	$80,2 \pm 2,8$
FPF < 3 μm (%)	$56,0 \pm 2,1$	$54,2 \pm 2,0$	$54,9 \pm 3,7$
FE (%)	$52,6 \pm 9,7$	$54,7 \pm 0,0$	$53,9 \pm 5,9$
FEPR (%)	$41,0 \pm 6,9$	$43,1 \pm 0,8$	$43,1 \pm 3,3$
IP + S1 (%)	$5,4 \pm 1,6$	$4,1 \pm 0,2$	$4,5 \pm 1,3$

D. Influencia del modo de apertura de las *flaps*

Como se mostró en el Capítulo 5 y se detalla en la Tabla 6.2, la aerocámara SC posee el rendimiento aerodinámico más bajo (principalmente una FE baja). Este resultado se mantiene para su versión en prototipo 3D. Dado que el bajo rendimiento se atribuye principalmente a su válvula, se analizó la influencia del modo de apertura de las *flaps*. Se llevaron a cabo dos ensayos, uno que replicó la apertura de la válvula comercial (fijo en el centro) y otro cuya apertura se diseñó en sentido opuesto (fijo en el exterior), como se muestra en la Figura 6.6.

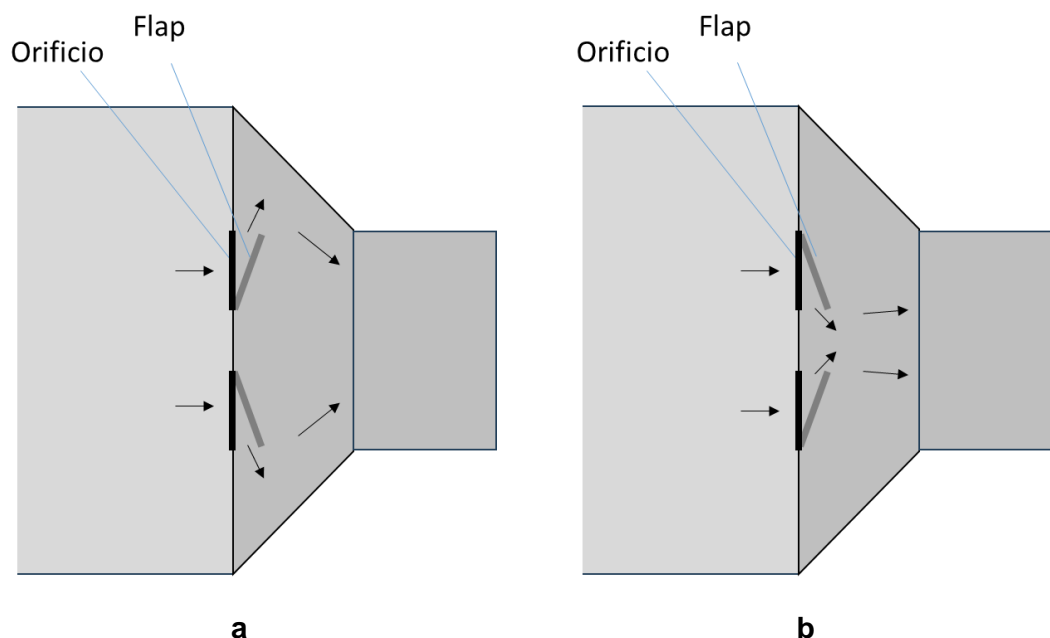


Figura 6. 6. Esquema de los tipos de apertura de *flaps* en válvula triangular: a) *flaps* fijas en el centro; b) *flaps* fijas en el exterior.

Los resultados de la Tabla 6.5 indican que no hay variaciones estadísticamente significativas en los parámetros analizados. Esto sugiere que, si bien las distintas aperturas de las *flaps* producen diferencias en el comportamiento del flujo, el impacto sobre los parámetros aerodinámicos

considerados tiene un efecto equivalente, dentro del margen de error. Por lo tanto, el modo de apertura de las *flaps* de la válvula no influiría significativamente en el rendimiento de la aerosolización para esta aerocámara.

Tabla 6.5. Resultados de los ensayos del prototipo 3D con válvula triangular y con diferentes aperturas de las *flaps*.

	Fijo en exterior	Fijo en centro
MMAD (μm)	2,5 \pm 0,1	2,4 \pm 0,1
GSD	1,7 \pm 0,0	1,7 \pm 0,0
FPF $<$ 5 μm (%)	84,4 \pm 1,0	85,0 \pm 2,4
FPF $<$ 3 μm (%)	58,0 \pm 2,9	59,2 \pm 2,7
FE (%)	44,3 \pm 8,1	40,6 \pm 0,8
FEPR (%)	37,3 \pm 6,4	34,5 \pm 0,7
IP + S1 (%)	2,8 \pm 0,3	2,6 \pm 0,8

E. Influencia del material de las *flaps*

Para analizar la influencia del material de las *flaps* sobre el desempeño de las aerocámaras, se llevaron a cabo ensayos con el prototipo 3D utilizando *flaps* comerciales y réplicas con iguales dimensiones fabricadas con lámina Parafilm. Cabe aclarar que las *flaps* comerciales están fabricadas de un elastómero flexible, como se mencionó en la Sección 1.2.2. Los resultados de estas pruebas se detallan en la Tabla 6.6.

Tabla 6.6. Resultados de los ensayos del prototipo 3D con diferentes materiales de las *flaps*.

	Diseño anular		Diseño triangular	
	Flap comercial	Flap de Parafilm	Flap comercial	Flap de Parafilm
MMAD (μm)	2,6 \pm 0,2 ^a	2,2 \pm 0,0 ^b	2,3 \pm 0,1	2,4 \pm 0,1
GSD	1,7 \pm 0,0	1,7 \pm 0,0	1,7 \pm 0,0	1,7 \pm 0,0
FPF $<$ 5 μm (%)	79,9 \pm 1,1 ^a	85,9 \pm 0,4 ^b	86,5 \pm 1,9	85,0 \pm 2,4
FPF $<$ 3 μm (%)	54,0 \pm 2,2 ^a	63,0 \pm 0,4 ^b	61,3 \pm 3,1	59,2 \pm 2,7
FE (%)	48,1 \pm 3,9	42,8 \pm 4,4	35,7 \pm 4,8	40,6 \pm 0,8
FEPR (%)	38,5 \pm 3,6	36,8 \pm 4,0	30,9 \pm 4,3	34,5 \pm 0,7
IP + S1 (%)	4,6 \pm 1,0 ^a	3,1 \pm 0,1 ^b	2,3 \pm 0,1	2,6 \pm 0,8

Valores con superíndice indica que se presentan diferencias estadísticamente significativas.

Al reemplazar el material de las *flaps* por láminas Parafilm, se presentan comportamientos diferentes para cada diseño. En el caso del prototipo 3D con válvula anular, el uso de *flap* de Parafilm disminuye la MMAD, la fracción emitida y el depósito orofaríngeo, mientras que aumenta la fracción de partículas finas. Es decir, si bien mejora la distribución de tamaño de partículas y

disminuye el depósito en garganta, la dosis emitida es menor. Para el diseño con válvula triangular, no se presentan diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros. Sin embargo, se puede observar que el principal cambio ocurre en la fracción emitida, la cual aumenta levemente con la *flap* de Parafilm.

Entonces, se puede concluir que el material de la *flap* comercial de ACP presenta menor resistencia a la apertura que el Parafilm, por lo que la fracción emitida es mayor en el primer caso. Por su parte, el material comercial de la *flap* de SC es más resistente y presenta mejor apertura que el Parafilm. Vale aclarar que no fue posible relacionar los resultados con una propiedad de la lámina de Parafilm, ya que excede a los alcances de esta tesis. Sin embargo, en etapas de prototipado, es habitual el uso de láminas de materiales flexibles para el análisis de válvulas con *flap* (Chaicomng *et al.*, 2020). Estos resultados permiten concluir que el material seleccionado para la *flap* incidirá en el resultado y, por lo tanto, debe ser tenido en cuenta en la etapa de fabricación del producto.

F. Influencia del diseño de la sección postválvula

Los resultados de simulación CFD del Capítulo 5 mostraron que una fracción de las partículas depositadas se retiene en la zona postválvula. Por esta razón, se realizaron ensayos con diferentes diseños de esta sección posterior para comprender su impacto en la performance global del dispositivo. Utilizando la válvula triangular, se consideraron 3 diseños de sección postválvula, uno con un diseño cónico convergente y una boquilla angosta (diseño I), otro con el mismo diseño cónico, pero boquilla más ancha (diseño II) y otra con sección recta (diseño III) (Figura 6.7a, b y c, respectivamente).

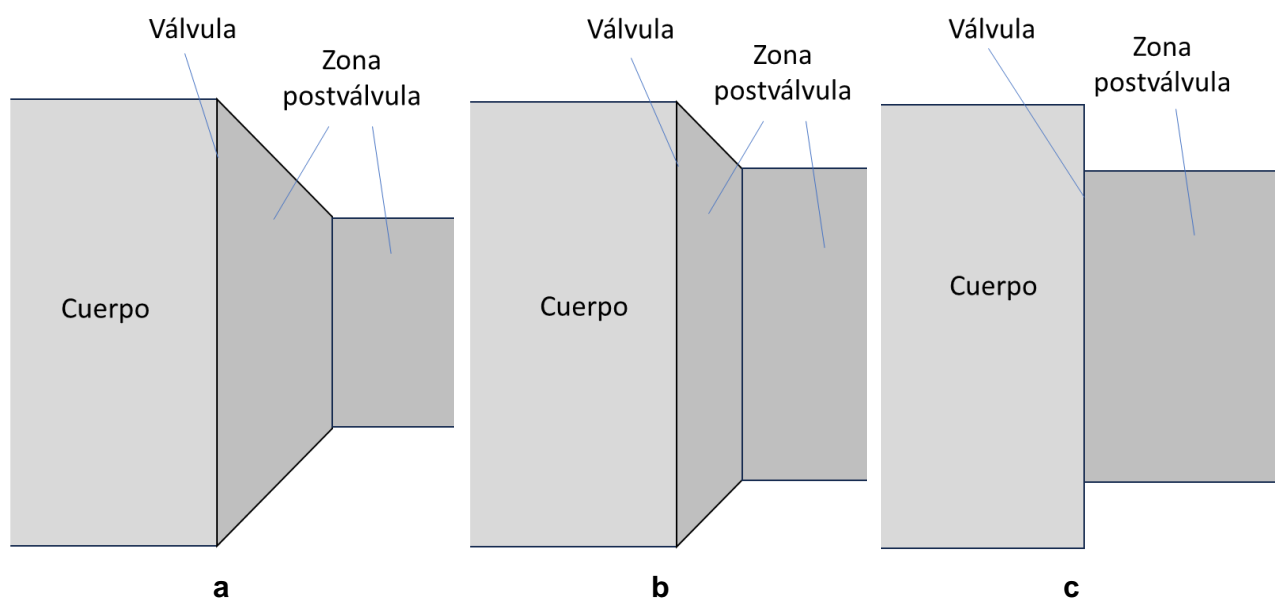


Figura 6. 7. Esquema de las secciones postválvula analizadas: a) diseño I; b) diseño II; c) diseño III.

Al analizar los resultados de la Tabla 6.7, se puede concluir que los tres diseños presentan una distribución de tamaños estrecha, favoreciendo la presencia de partículas pequeñas como indica su

MMAD menor a 3 micras. Además, en todos los casos se presenta una fracción de partículas finas superior al 80%, lo que sugiere una alta calidad en el aerosol emitido por todas las configuraciones. No obstante, las secciones cónicas de los diseños I y II destacan al presentar una fracción emitida aproximadamente un 60% mayor que la sección recta, con una deposición en garganta menor. Por lo tanto, el diseño de sección postválvula III parece ser inadecuado para estos sistemas debido a su baja eficiencia en la liberación de las partículas. Por otro lado, la configuración II parece ofrecer el mejor rendimiento en general, con una mayor dosis emitida de partículas finas disponible para el paciente. Sin embargo, las diferencias con el diseño I no son estadísticamente significativas y para la elección entre ambos diseños se deben considerar otros aspectos como la comodidad del paciente y la facilidad de uso. En particular, el diseño II requeriría del uso de una máscara debido a su tamaño, lo que limitaría su utilización directa en la boca del paciente. Por el contrario, el diseño I ofrece una mayor versatilidad ya que presenta un diámetro de “boquilla” más reducido, permitiendo su uso directo o en conjunto con una máscara.

Tabla 6.7. Resultados experimentales de los diferentes diseños de sección post válvula.

	Diseño I	Diseño II	Diseño III
MMAD (μm)	2,4 \pm 0,1 ^{a,b}	2,6 \pm 0,2 ^a	2,2 \pm 0,2 ^b
GSD	1,7 \pm 0,0	1,7 \pm 0,1	1,7 \pm 0,1
FPF $<$ 5 μm (%)	85,0 \pm 2,4	84,1 \pm 3,3	81,3 \pm 4,0
FPF $<$ 3 μm (%)	59,2 \pm 2,7	56,0 \pm 4,4	61,3 \pm 2,4
FE (%)	40,6 \pm 0,8 ^a	44,5 \pm 5,4 ^a	25,0 \pm 2,4 ^b
FEPR (%)	34,5 \pm 0,7 ^a	37,5 \pm 5,2 ^a	20,4 \pm 2,9 ^b
IP + S1 (%)	2,6 \pm 0,8	2,4 \pm 0,5	3,2 \pm 0,7

Valores con superíndice indican que se presentan diferencias estadísticamente significativas.

G. Influencia del tamaño y ubicación de los orificios de la válvula

Para comprender cómo influye el diseño del asiento de válvula en la performance global del dispositivo, se analizaron y compararon diferentes diseños de válvula presentados en la Tabla 6.8.

Tabla 6.8. Diseños de válvula analizados por tamaño y ubicación de orificios.

Diseño	Orificio	Válvula	Área libre (%)	Figura
V1	Triangular	Sin <i>flap</i>	14	6.3b
V2	Triangular	Con <i>flap</i>	14	6.3b
V3	Triangular	Con <i>flap</i>	14	6.8a
V4	Triangular	Sin <i>flap</i>	32	6.8b
V5	Triangular	Con <i>flap</i>	32	6.8b
V6	Anular	Sin <i>flap</i>	20	6.3c
V7	Anular	Sin <i>flap</i>	32	6.8c

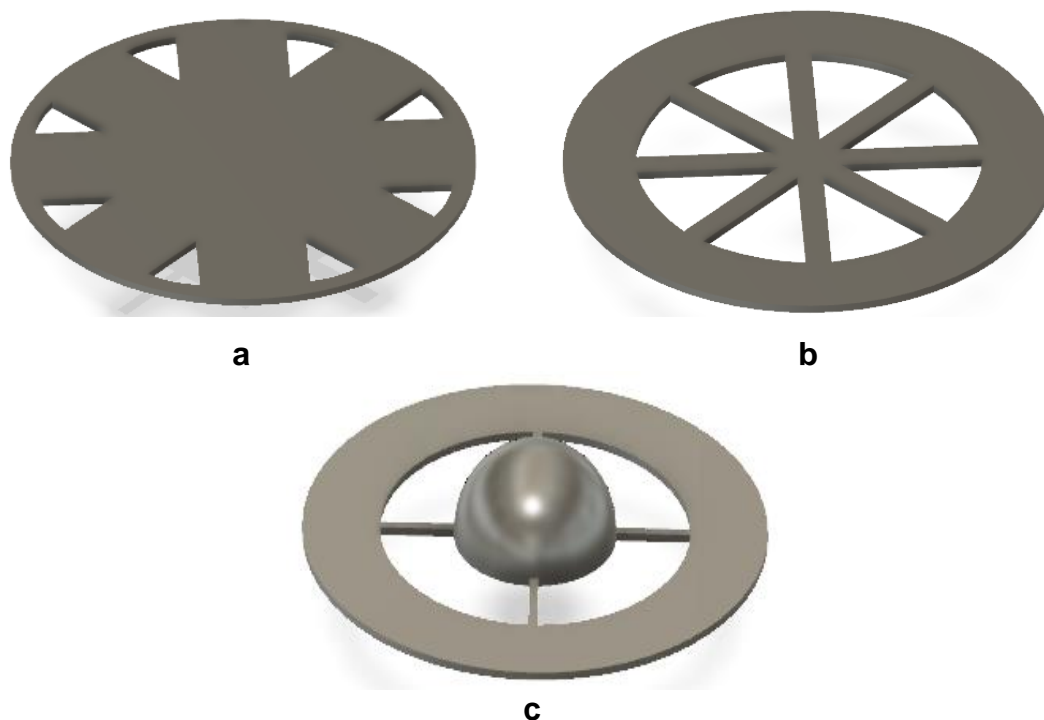
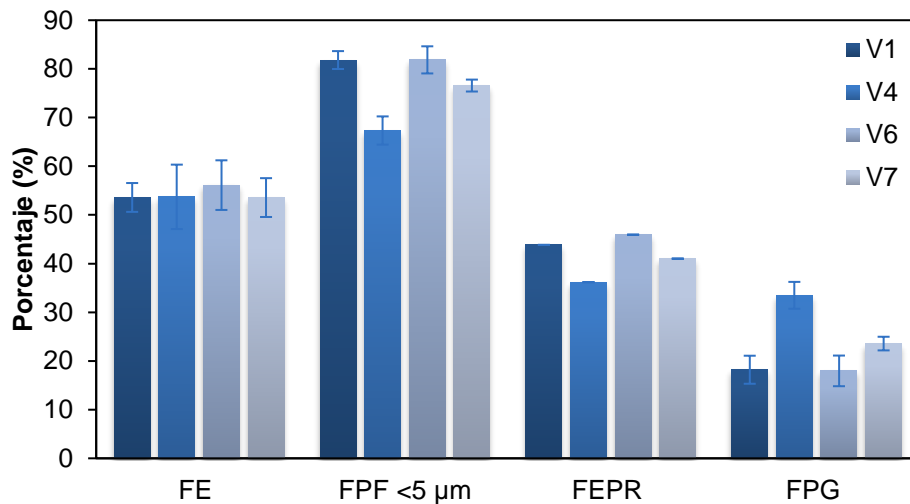


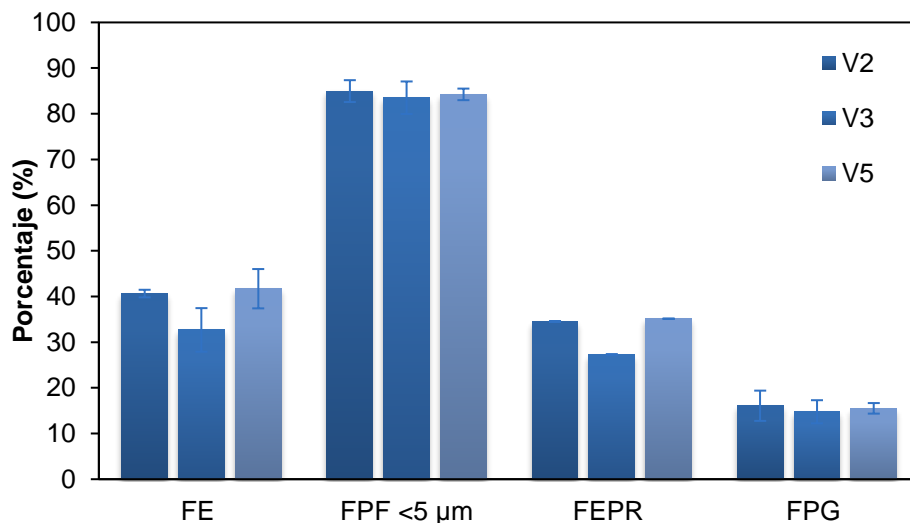
Figura 6. 8. Diagrama de los nuevos diseños de asientos de válvula analizados: a) válvula triangular con orificios periféricos; b) válvula triangular con mayor área libre; c) válvula anular con mayor área libre.

Los resultados de FE, FPF < 5 μm , FEPR y FPG para los diseños sin y con *flap* se presentan en las Figuras 6.9a y b, respectivamente. Entre los casos presentados en la Figura 6.9a, el asiento de válvula V4 muestra el menor valor de FPF. Esto se debe a que V4 posee la mayor área libre y carece de *flap*, lo que facilita el paso de partículas gruesas a través de la válvula. Este resultado concuerda con el mayor valor de FPG observado. Sin embargo, es importante destacar que su FE no supera la de los otros casos. Esto podría deberse a que, como se mostró en la Figura 5.3, la fracción de partículas mayores a 5 micras que ingresan a las aerocámaras (es decir, la del IDM), es aproximadamente del 35%, un valor no lo suficientemente alto como para afectar significativamente la FE.

En cuanto a las válvulas con flaps presentadas en la Figura 6.9b, las válvulas V3 y V5 presentan orificios triangulares ubicados más hacia la periferia y con mayor área, respectivamente, en comparación con el diseño V2. La FE de la válvula V3 es menor que la de las válvulas V2 y V5, lo que sugiere que el flujo de aerosol no logra desplazarse eficientemente hacia la periferia para atravesar los orificios. Por otro lado, aunque el diseño V5 tiene un área mayor en comparación con el V2, no parece incrementar la FE, manteniéndose cerca del 40%. La FPF es similar en los tres diseños con *flap*. Por lo tanto, el valor de FEPR depende principalmente de la FE, y se observan las mismas tendencias válidas



a



b

Figura 6. 9. Resultados experimentales de los distintos diseños de válvula: a) diseños sin *flap*; b) diseños con *flap*.

A partir de los resultados obtenidos de los ensayos con diferentes diseños de válvulas, se puede inferir que el efecto del área libre de paso sobre la aerosolización varía significativamente según el diseño específico de la válvula. Por ejemplo, de los ensayos sin *flap* para asientos de válvula con distintos valores de área libre, V1 y V4, se encuentra que en el diseño triangular la fracción emitida no se ve influenciada por el incremento del área. Esto puede explicarse por el hecho de que el flujo de aerosol es principalmente central y el aumento del área se produce hacia la periferia. Conclusiones similares pueden derivarse para los asientos de válvula con diseño anular: aunque el diseño V7 tiene un área libre mayor que el V6, no muestra cambios significativos en la fracción emitida, además de reducir la fracción de partículas finas.

Estas observaciones sugieren que la calidad del aerosol liberado por la aerocámara debe depender de efectos combinados del área libre de paso y la ubicación de los orificios de la válvula. El rendimiento de la válvula parece depender de un efecto combinado entre la ubicación de los orificios y el área libre disponible para el paso del flujo. La FE tiende a disminuir si los orificios se encuentran

en la región externa de la válvula, pero no parece depender tanto del tamaño de los orificios. La FPF no está relacionada con la ubicación de los orificios, aunque disminuye ligeramente si aumenta el tamaño de los mismos.

A modo de resumen de la Sección 6.3.1., los resultados obtenidos revelan varias conclusiones significativas que sirven de guía para futuros diseños de VHC. El prototipo experimental muestra resultados comparables en los parámetros de aerosolización respecto a las aerocámaras comerciales, principalmente en fracción emitida. El diseño pre-válvula no impacta significativamente en los resultados de la performance del dispositivo, permitiendo optar por un diseño simple para facilitar la fabricación y ahorrar material. La adición de *flaps* reduce la FE y aumenta la proporción de partículas finas, sugiriendo su uso principalmente desde un enfoque clínico. La forma de apertura de las *flaps* no influye en los resultados, mientras que el material de los mismos sí lo hace, indicando la necesidad de un estudio detallado de materiales en etapas futuras de desarrollo de producto. La sección postválvula de diseño convergente se muestra como más efectiva con respecto a una sección recta. Con respecto a los orificios de la válvula, se encontró que una ubicación centralizada de los mismos mejora la FE con mínimos cambios en la FPF. Sin embargo, este resultado parece estar condicionado por el área libre de paso. Aumentar el área de los orificios reduce significativamente la FPF, pero este efecto se reduce al agregar *flaps*.

Con base en estas consideraciones, se procederá a trabajar en los estudios posteriores con el prototipo del VHC que incorpora un cuerpo de 11 cm de longitud y 4,5 cm de diámetro interno. Además, se opta por seleccionar el asiento de válvula plano de la Figura 6.5. Respecto a la sección postválvula, se elige la geometría convergente con la boca más angosta (Figura 6.7a). En relación a los orificios de la válvula, los resultados indican que una mayor área y una ubicación más centralizada mejoran la performance de la VHC. En la siguiente sección, se realizará un análisis fluidodinámico con el objetivo de explorar si existe una ubicación y área de orificios óptima que maximice la fracción emitida y/o la fracción de partículas finas.

6.3.2. Resultados CFD

Para la simulación de los dispositivos se utilizó el modelo de CFD desarrollado en el Capítulo 4, teniendo en cuenta la geometría del prototipo con los diseños de válvula V1 y V6.

En la Figura 6.10 se presenta la validación del modelo CFD, comparando los valores experimentales y predichos de la fracción emitida y fracción de partículas finas. De acuerdo a la Figura 6.12a, el modelo CFD presenta una sobrepredicción de los resultados experimentales de FE, para ambas aerocámaras. Esta sobrepredicción es 10,1% para la aerocámara con válvula anular y 15,6% para la aerocámara con válvula triangular. Además de que las diferencias entre los resultados experimentales y simulados no son importantes, las predicciones predicen que FE de la aerocámara con válvula triangular es mayor que para la válvula anular, lo cual es consistente con los resultados

medidos. La comparación entre los valores predichos y experimentales de la fracción de partículas finas se muestra en la Figura 6.12b. Experimentalmente, no se observa variación en esta variable al cambiar de válvula. Las predicciones concuerdan con estos resultados.

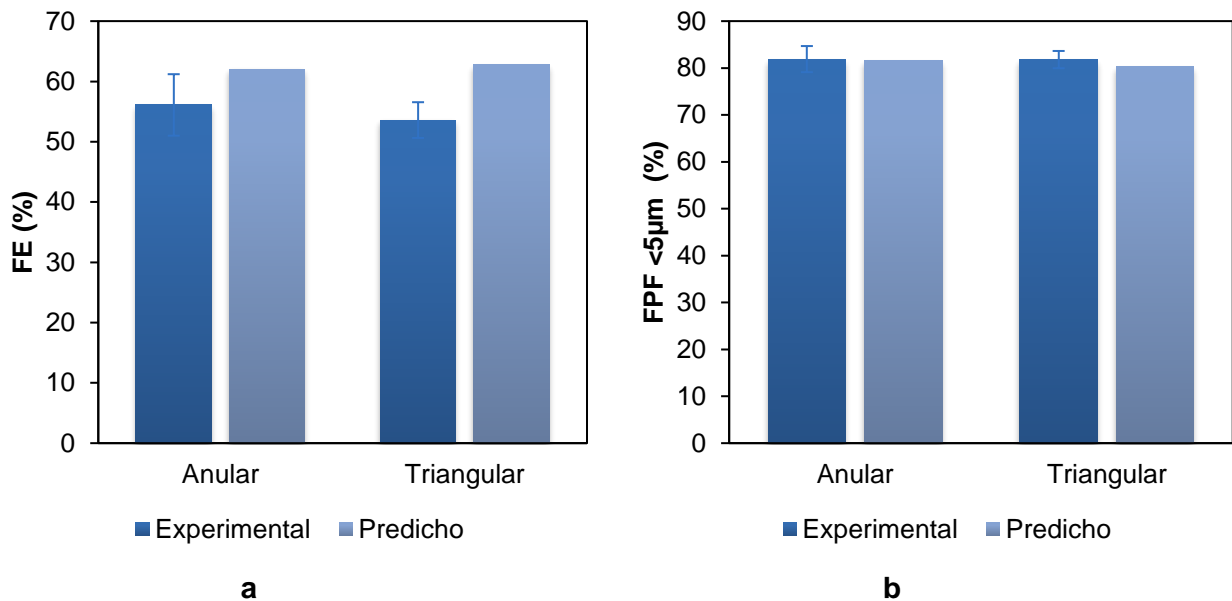


Figura 6. 10. Validación de los resultados predichos por CFD con los datos experimentales para los prototipos con diseño de válvula anular y triangular: a) resultados de FE (%); b) resultados de FPF (%).

A. Diseño anular: importancia de la posición y área libre de los orificios de válvula

Para analizar de manera independiente cómo influyen el tamaño y la ubicación de los orificios de la válvula en la calidad del aerosol emitido, en esta sección se exploran diferentes diseños de válvula anular modificando sus dimensiones y evaluando el impacto del área libre y la ubicación de esta área anular en la performance de aerosolización. En la Figura 6.11 se presenta un esquema de la válvula anular, cuyo orificio está definido por los diámetros interno y externo (D_i y D_e , respectivamente).

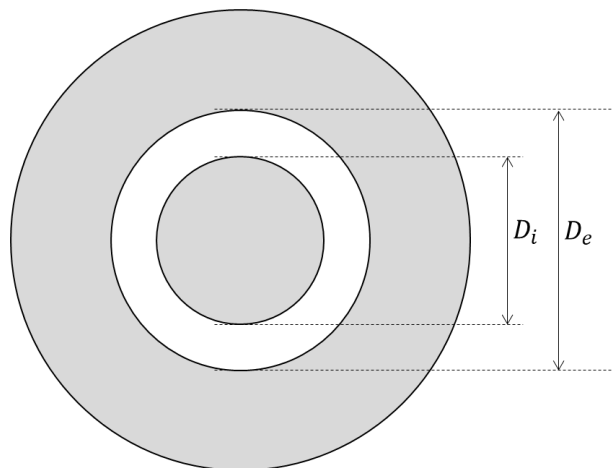


Figura 6. 11. Esquema del diseño de válvula anular donde D_i y D_e corresponden a los diámetros interno y externo, respectivamente.

Los resultados obtenidos por CFD para las diversas combinaciones de D_i y D_e se muestran en la Figura 6.12. Las líneas punteadas representan valores de área libre constantes, mientras que las líneas continuas corresponden a valores de fracción emitida constantes. Se puede observar que existe una relación lineal entre las posibles combinaciones de D_i y D_e que presentan una misma fracción emitida. Por ejemplo, cualquier punto en la línea recta superior corresponderá a una combinación de diámetros tal que se tenga una fracción emitida del 64%, la máxima posible. Por lo tanto, se observa que el tamaño y la ubicación de los orificios no influyen de manera independiente, sino que el efecto combinado de ambos impacta significativamente en la fracción emitida.

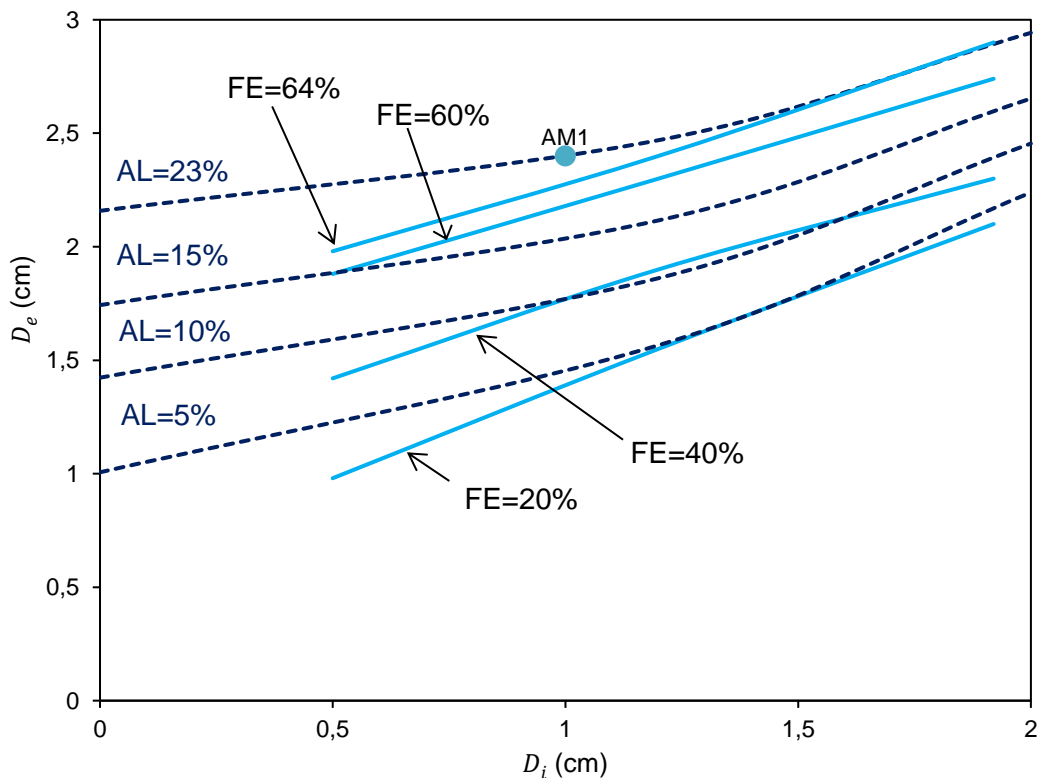


Figura 6. 12. Resultados de simulación CFD para distintas combinaciones de D_i y D_e de la válvula anular.

Para explorar la posibilidad de mejorar el diseño de la válvula anular (V6) aumentando la fracción emitida, se define una nueva válvula anular denominada “Anular Modificada 1 (AM1)”, con un diámetro interno de 1 cm y un diámetro externo de 2,4 cm, con un área libre del 23%. Esta combinación de diámetros se muestra como un punto en la Figura 6.12. Aunque teóricamente el diseño propuesto provee una fracción emitida mayor al 64%, que es el límite experimental establecido (Sección 6.3.1. A), se opta por este diseño teórico para asegurar un margen de seguridad. De esta manera, se mantiene una expectativa favorable de cumplir con los requisitos experimentales y optimizar la geometría anular de la válvula.

Adicionalmente, para la aerocámara con válvula V6 se realizaron simulaciones considerando la presencia y ausencia de *flap*. Es importante mencionar que para las simulaciones la apertura de la *flap* se representó con una apertura fija de aproximadamente 50%. En la Figura 6.13 se observa

cómo las líneas de corriente, en ambos casos, al entrar en el dispositivo son relativamente paralelas y de baja velocidad. Luego, debido a la reducción del área de paso en la zona de la válvula, el flujo es obligado acelerarse. La presencia de la *flap* actúa como una restricción adicional al área de paso, lo cual concentra y acelera el flujo de manera más significativa, resultando en una velocidad de aproximadamente el doble en magnitud en comparación con el diseño sin *flap*. Además, la centralización del flujo causada por la presencia de la *flap* crea regiones con menor densidad de líneas de corriente en la zona cerca a la pared de la postválvula, donde se produce recirculación de fluido. Estas zonas de recirculación pueden retener partículas de fármaco, especialmente las más pequeñas, reduciendo la eficiencia del dispositivo. Como se ha demostrado en estudios previos, la retención de partículas en estas zonas de recirculación puede resultar en una menor entrega efectiva del fármaco al paciente, como se ha mostrado en estudios previos (Oliveira *et al.*, 2012).

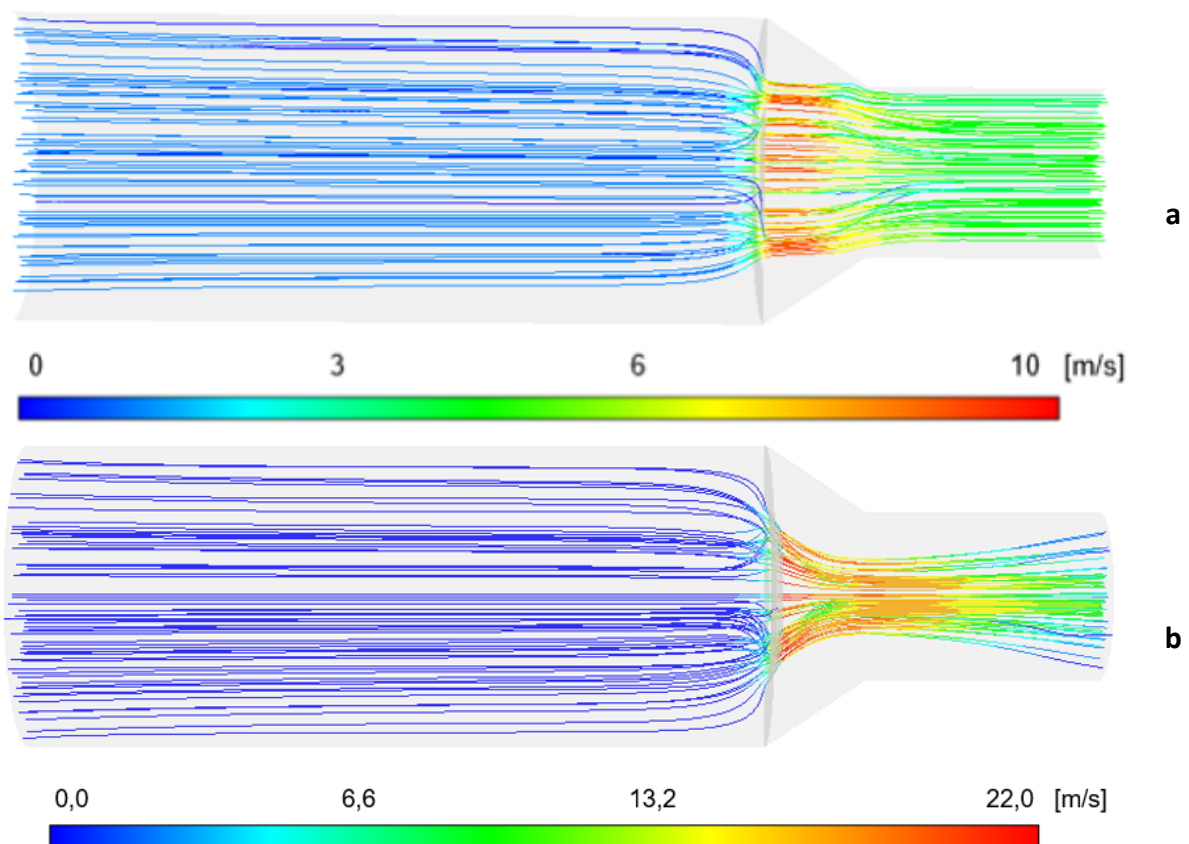


Figura 6. 13. Resultados de simulación CFD para líneas de corriente de aire, coloreadas según velocidad: a) V6; b) V6 con *flap*.

Como se observó en los ensayos experimentales, y se verifica en las simulaciones, la presencia de la *flap* aumenta la retención de partículas en la aerocámara. En la Figura 6.14 se presentan los resultados de CFD para las trayectorias de las partículas para la aerocámara con válvula anular, con y sin *flap*. En la Figura 6.14a, correspondiente al caso sin *flap*, se puede ver que las trayectorias de las partículas de 2 micras (en azul) y 10 micras (en rojo) son relativamente uniformes y paralelas a la dirección principal de flujo. Las partículas de mayor tamaño tienden a seguir trayectorias más

rectas debido a su mayor inercia, mientras que las partículas más pequeñas presentan una ligera dispersión hacia las paredes de la aerocámara. Para la válvula con *flap* (Figura 6.14b), las partículas más pequeñas presentan trayectorias más caóticas y dispersas en la zona post válvula. Además, el número de trayectorias de las partículas de 10 micras disminuye considerablemente después de la válvula, indicando que una mayor proporción de estas partículas quedan retenidas en la válvula. Las partículas más pequeñas, debido a su menor inercia, son más susceptibles a las perturbaciones del flujo causadas por la presencia de la *flap*, lo que resulta en trayectorias más erráticas y, en consecuencia, con mayor tendencia a la deposición en la zona post válvula.

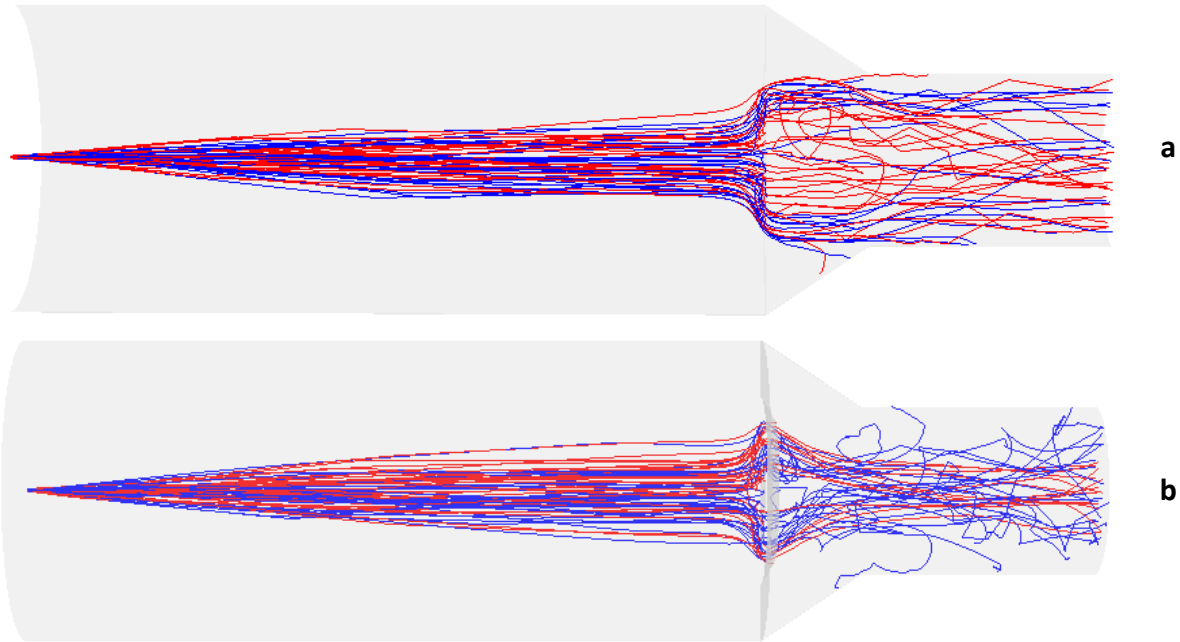


Figura 6. 14. Resultados de simulación CFD para líneas de trayectorias de partículas de 2 y 10 micras (azul y rojo respectivamente): a) V6; b) V6 con *flap*.

B. Comparación entre válvulas anular y triangular

Dado que los ensayos experimentales y las simulaciones previas mostraron una clara dependencia de la fracción emitida con respecto al área libre de la válvula, se realizaron simulaciones CFD adicionales variando este parámetro, para la aerocámara con válvula anular y triangular. Para obtener diferentes valores de área libre, partiendo del diseño anular V6, se modificó el diámetro exterior del anillo manteniendo constante la circunferencia central en 1,92 cm. Por otra parte, en el diseño triangular se ampliaron los triángulos hacia el exterior del disco de la válvula.

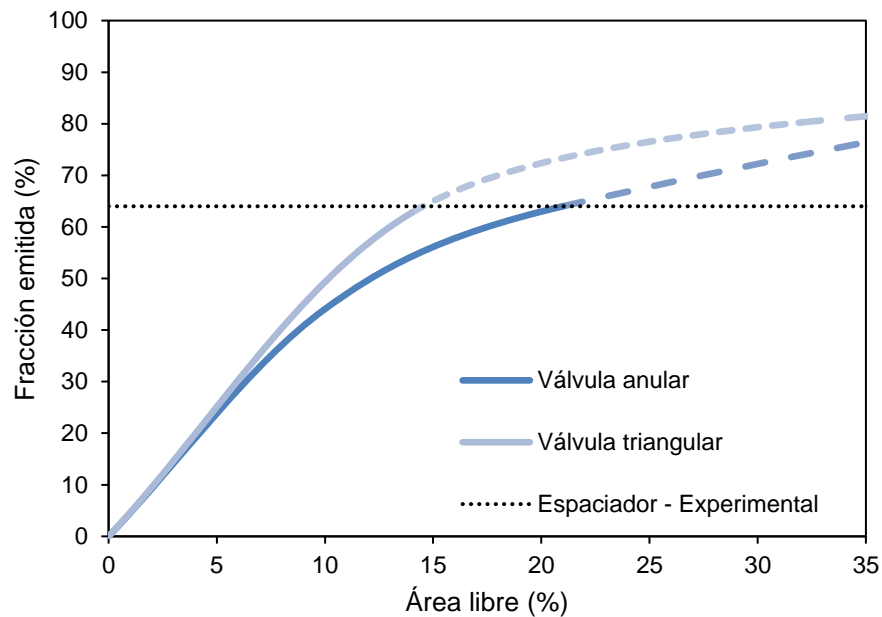


Figura 6. 15. Resultados de CFD y experimentales de fracción emitida con la variación del área libre de la válvula.

Los resultados obtenidos, presentados en la Figura 6.15, indican que un incremento del área libre produce un aumento en la fracción emitida, aunque este incremento tiende a disminuir progresivamente a medida que el área libre aumenta. Para la simulación de ambas geometrías, los resultados indican que la fracción emitida tiende al 100% cuando el área libre se aproxima a 100%. Este resultado es una sobrepredicción del modelo ya que, como se reportó anteriormente, la máxima fracción emitida que puede obtenerse experimentalmente (i.e., con el espaciador) es del 64,1% (Figura 6.4). En la Figura 6.15 se muestra este valor límite en línea. La diferencia entre las simulaciones y los resultados experimentales posiblemente se deban a que las simulaciones CFD consideran solo el impacto por inercia y turbulencia, omitiendo los efectos electrostáticos importantes en los ensayos experimentales (Csonka *et al.*, 2021). Además, las discrepancias en la representación de la geometría también pueden haber contribuido a esta sobrepredicción.

Para el diseño de válvula anular, en la Figura 6.16 se observa cómo cambia la distribución de velocidad del aire en la aerocámara al variar el área libre en 10 y 60%, modificando únicamente el diámetro exterior. En ambas configuraciones, las mayores velocidades se observan cerca del centro del flujo, mientras que las velocidades más bajas se encuentran en las regiones periféricas. Además, para un área libre mayor, los contornos de velocidad muestran una distribución de velocidad con valores más bajos en comparación con el área libre del 10%. Al aumentar el área libre, la velocidad máxima del aire en el interior del dispositivo disminuye significativamente, pasando de 20 a 5,5 m/s. Esta reducción en la velocidad máxima se debe a la mayor dispersión del flujo de aire a través del área libre más grande. Además, se observa que la longitud de la zona post válvula es suficiente para permitir el desarrollo y desaceleración del flujo, ya que en ambos casos se tiene una velocidad de salida de aproximadamente 4 m/s. Es decir, si bien se observa un aumento

de la fracción emitida con el aumento del área libre (como se muestra en la Figura 6.12), este cambio no tendría un impacto significativo en el impacto orofaríngeo debido a la inercia del aire a la salida de la aerocámara.

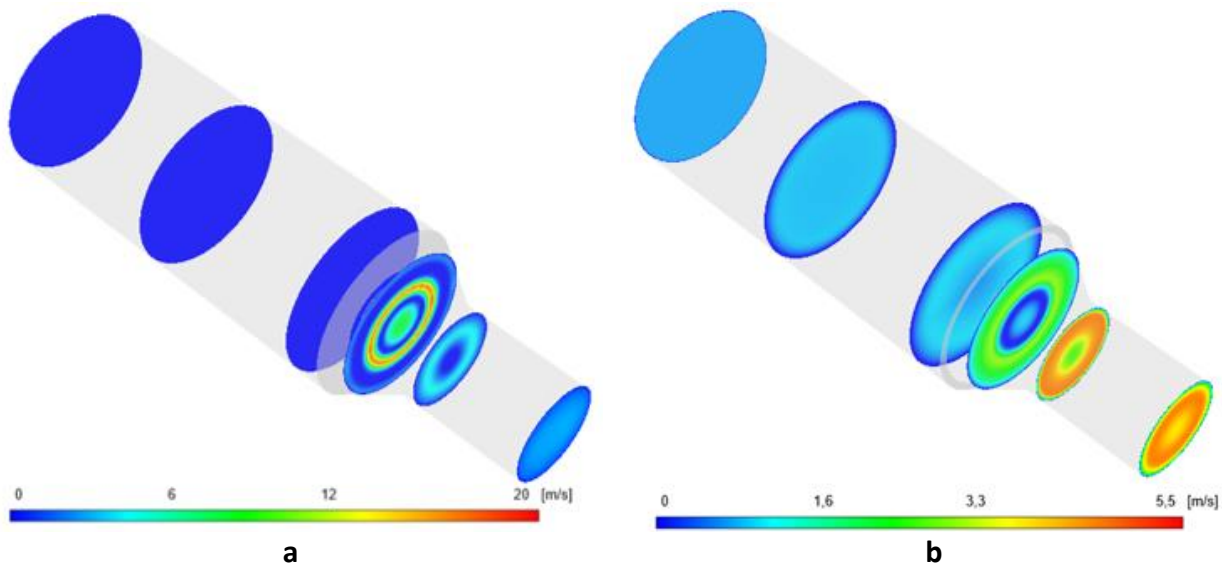


Figura 6. 16. Resultados de simulación CFD para contorno de velocidad. a) anular con AL=10%; b) anular con AL=60%.

En la Figura 6.17 se comparan los resultados de CFD para los diseños de válvula anular y triangular. Ambos diseños exhiben comportamientos similares de flujo. En la zona de entrada, las líneas de corriente son paralelas y rectas, mientras que, a medida que el aire pasa a través de la válvula, se observa una ligera convergencia y aceleración del flujo, con un aumento de la velocidad al acercarse a la salida. En ambos casos se identifican pequeñas zonas de recirculación en la región postválvula. La presencia de zonas de recirculación y alta energía cinética turbulenta en la Figura 6.17b, indica problemas potenciales en el diseño del dispositivo, lo que puede afectar la eficiencia de la entrega del fármaco al paciente. En la zona postválvula de la válvula anular, la energía cinética turbulenta se concentra lejos de las paredes. Sin embargo, para la válvula triangular, la energía cinética turbulenta en la zona postválvula es uniforme. Esto significa que, en las zonas de recirculación de la aerocámara con válvula triangular, la energía cinética turbulenta no es despreciable, presentando por lo tanto una mayor tendencia a la deposición de partículas finas en esas regiones.

En particular, el diseño de válvula triangular muestra una velocidad ligeramente superior (14 m/s respecto a 10 m/s), con una mayor turbulencia en la zona de válvula y una mayor dispersión del flujo en la salida del dispositivo. Sin embargo, este aumento en la velocidad y la turbulencia no se traduce en una diferencia significativa en la velocidad de salida ni en la deposición de partículas en el interior del dispositivo. Estos resultados coinciden con lo mostrado previamente en la Figura 6.9a, donde no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos diseños de válvula. Esto sugiere que, aunque el diseño de la válvula triangular genera un flujo más turbulento y ligeramente más rápido, su rendimiento general es comparable al de la válvula anular.

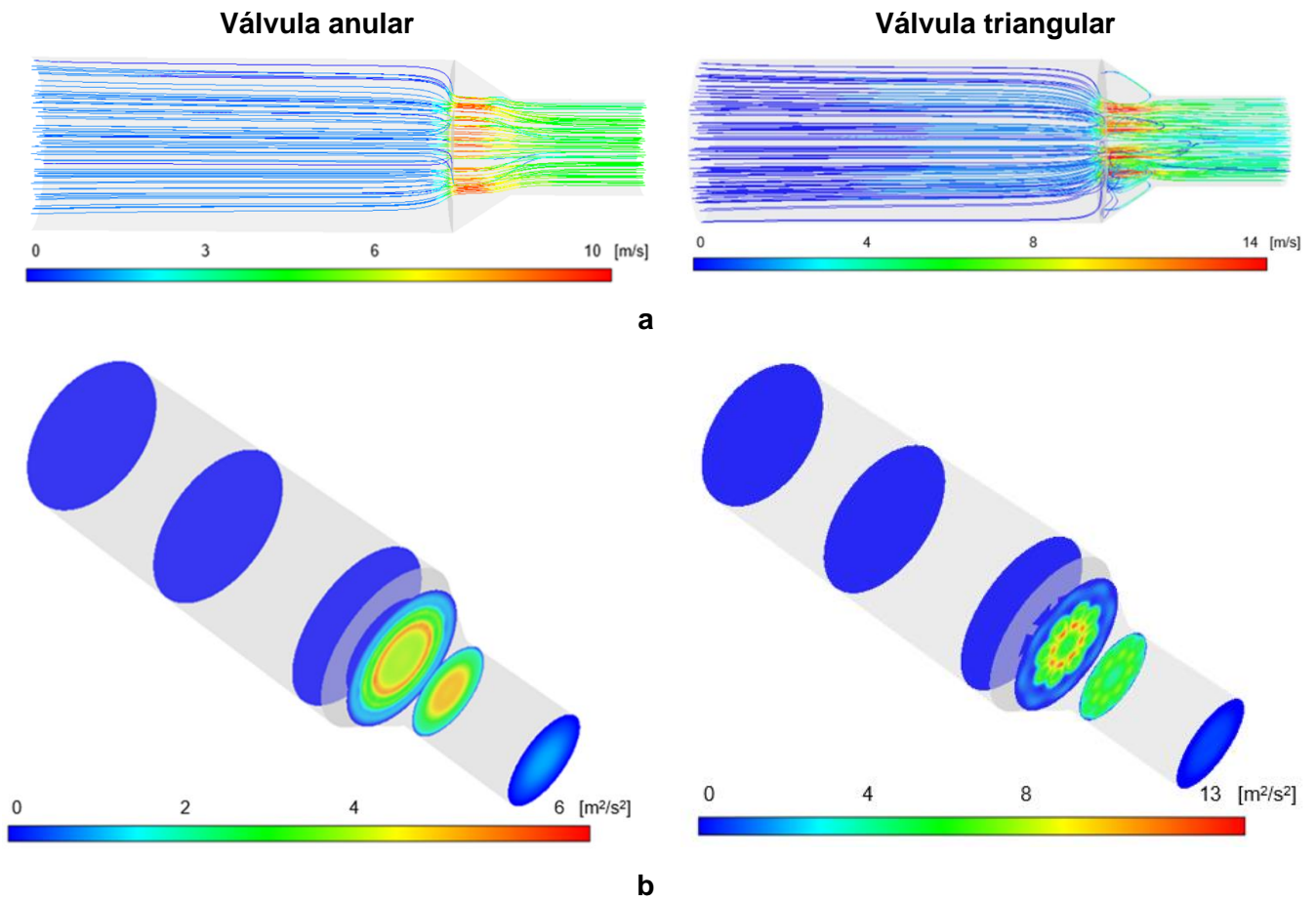


Figura 6. 17. Resultados de simulación CFD para diseños de válvula anular y triangular (caso base). a) líneas de corriente de aire coloreadas según velocidad; b) contornos de energía turbulenta.

Considerando el límite existente en la fracción emitida debido a los ensayos experimentales, es posible observar que, para cada diseño, hay un porcentaje de área libre crítico a partir del cual un aumento en el área no implica un incremento adicional en la fracción emitida. Este valor crítico es de 23% para el diseño anular y del 15% para el diseño triangular, aproximadamente. También es posible notar que, para un mismo porcentaje de área libre, el diseño triangular presenta una mayor fracción emitida. Esta observación tiene implicaciones importantes para el diseño de válvulas: válvulas triangulares con áreas libres superiores al 15% son equivalentes en términos de fracción emitida a válvulas anulares con áreas libres superiores al 23%.

Para verificar que una válvula con orificios periféricos puede aún proveer una fracción emitida considerable si se aumenta el área libre lo suficiente, se fabricó una válvula adicional. Esta válvula presenta el área de flujo sobre la periferia del asiento de la válvula, imitando la forma anular, pero ubicando el orificio en el extremo de la pared. Esta configuración puede considerarse como una válvula anular límite con un diámetro exterior D_e de 4.5 cm (i.e., el diámetro del tubo). En la Figura 6.18 se muestra la geometría de esta válvula denominada diseño Anular Modificado 2 (AM2). Cabe aclarar que fue necesario añadir cuatro soportes en ángulo recto para mantener fija la válvula dentro de la aerocámara. Esta válvula AM2 fue diseñada para tener un área libre del 22%, casi igual al

área libre crítica encontrada para válvulas anulares (la mínima área libre teórica que maximiza la fracción emitida).

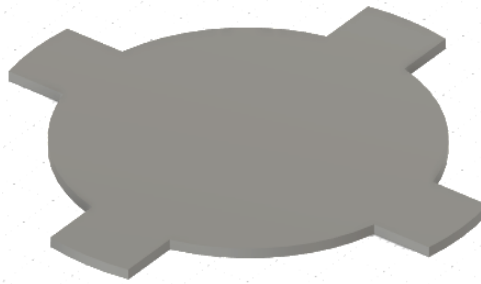


Figura 6. 18. Geometría de válvula con diseño anular modificado (AM2).

Para el diseño de válvula AM2 la fracción emitida experimentalmente fue de 60,8%. Este valor es muy cercano al valor teórico esperado, lo que valida la hipótesis de que una mayor área libre, incluso con orificios periféricos, puede resultar en una fracción emitida significativa. Además, este valor experimental fue levemente mayor que los obtenidos para todos los demás dispositivos experimentales.

En la Figura 6.19 se presentan la fracción de finos predicha por la simulación para los diseños de válvula anular y triangular. En ambos casos, la fracción de partículas finas disminuye con el aumento del área libre, lo que se debe a que disminuye el impacto del aerosol en la válvula y el flujo de aerosol puede atravesarla con mayor facilidad.

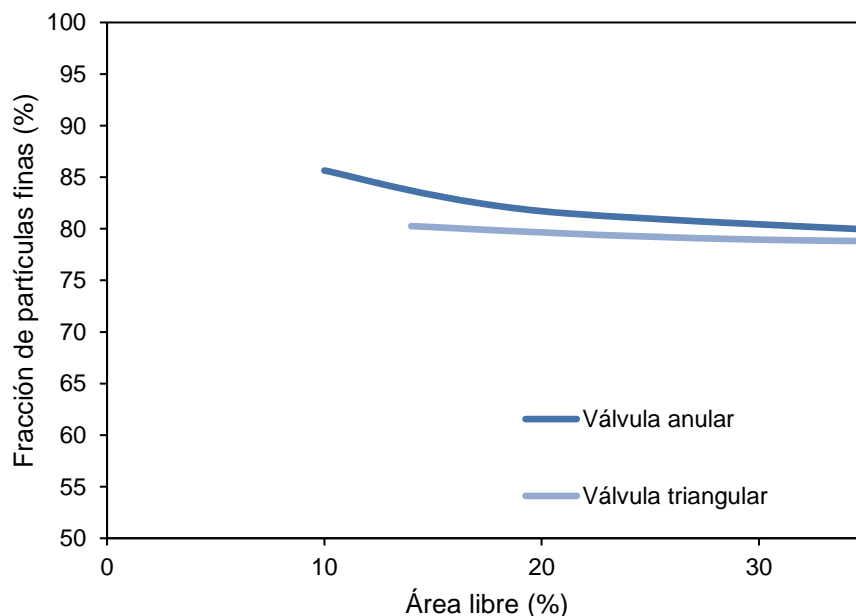


Figura 6. 19. Fracción de partículas finas según porcentaje de área libre para simulación de CFD de las válvulas anular y triangular.

Como conclusión, un aumento en el área libre por encima del valor crítico de 23% para el diseño anular y de 15% para el diseño triangular no conlleva una mejora significativa en la fracción emitida y disminuye la calidad del aerosol emitido al retener menor proporción de partículas grandes. Desde

la perspectiva de las partículas finas, una reducción en el área libre mejora su porcentaje, pero esta mejora no compensa la reducción brusca en fracción emitida. Además, una reducción considerable del área libre, lo que puede ocurrir con la adición de *flaps*, podría afectar negativamente la eficiencia del sistema.

6.3.2. Resultados finales

En la Tabla 6.9 se presentan los resultados de los diseños de válvula propuestos, en comparación al diseño anular original y al dispositivo comercial, en todos los casos sin *flap*. Los resultados muestran que, a partir de un determinado valor de área libre (23% para el caso anular), la ubicación de los orificios no es relevante. Como se puede observar, el MMAD del diseño AM1 es el más alto, sin embargo, su calidad no se ve afectada ya que sigue siendo un valor adecuado y mantiene un valor elevado de partículas finas respirables y una baja deposición orofaríngea. Por otra parte, el diseño AM2 propuesto tiene la fracción emitida más alta; sin embargo, las diferencias no son estadísticamente significativas. En todos los casos analizados de prototipo 3D se puede observar una mejora en los parámetros aerodinámicos, tales como la fracción de partículas finas y en la deposición en orofaringe, respecto al diseño comercial.

Tabla 6.9. Resultados experimentales sin *flap* de los diseños en prototipo 3D respecto a la aerocámara comercial de referencia.

	V6	AM1	AM2	V1	ACP
MMAD (μm)	2,5 \pm 0,1 ^b	2,9 \pm 0,1 ^a	2,5 \pm 0,2 ^b	2,7 \pm 0,2 ^b	2,5 \pm 0,1 ^b
GSD	1,7 \pm 0,1	1,8 \pm 0,0	1,7 \pm 0,1	1,7 \pm 0,1	1,7 \pm 0,1
FPF $<$ 5 μm (%)	81,9 \pm 2,8 ^a	79,3 \pm 1,9 ^a	81,0 \pm 1,0 ^a	81,8 \pm 1,8 ^a	56,6 \pm 5,7 ^b
FPF $<$ 3 μm (%)	57,6 \pm 3,1 ^b	49,1 \pm 1,9 ^a	55,1 \pm 2,8 ^b	54,5 \pm 3,1 ^b	39,4 \pm 4,2 ^c
FE (%)	56,1 \pm 5,1	56,9 \pm 6,3	60,0 \pm 1,4	53,6 \pm 3,0	56,2 \pm 7,3
FEPR (%)	46,0 \pm 5,4 ^a	45,1 \pm 4,3 ^a	48,6 \pm 1,6 ^a	43,8 \pm 2,1 ^a	32,0 \pm 6,3 ^b
IP + S1 (%)	5,0 \pm 1,5 ^{a,b}	4,0 \pm 1,4 ^a	3,5 \pm 0,6 ^a	4,0 \pm 1,0 ^a	6,7 \pm 1,9 ^b

Valores con superíndice indican que se presentan diferencias estadísticamente significativas.

Por otro lado, si al diseño se le agrega la *flap*, ya no se perciben diferencias en el MMAD, ni en la fracción de partículas respirables que inhalaría el paciente, tal como se muestra en la Tabla 6.10. Sin embargo, se sigue observando una mejora respecto a la aerocámara comercial en cuanto a fracción de partículas finas y deposición en la garganta (IP + S1).

Tabla 6.10. Resultados experimentales con *flap* de los diseños en prototipo 3D respecto a la aerocámara comercial de referencia.

	V6	AM1	V1	ACP
MMAD (μm)	2,2 \pm 0,0	2,5 \pm 0,3	2,4 \pm 0,1	2,5 \pm 0,1
GSD	1,7 \pm 0,0	1,7 \pm 0,1	1,7 \pm 0,1	1,7 \pm 0,1
FPF $<$ 5 μm (%)	85,9 \pm 0,4 ^a	80,2 \pm 7,3 ^{a,b}	85,0 \pm 2,4 ^a	76,2 \pm 2,8 ^b
FPF $<$ 3 μm (%)	63,0 \pm 0,4 ^a	55,2 \pm 7,4 ^{a,b}	59,2 \pm 2,7 ^a	52,4 \pm 2,0 ^b
FE (%)	42,8 \pm 4,4	41,3 \pm 5,8	40,6 \pm 0,8	42,7 \pm 1,0
FEPR (%)	36,8 \pm 4,0	33,1 \pm 6,2	34,5 \pm 0,7	32,5 \pm 1,6
IP + S1 (%)	3,1 \pm 0,1 ^a	4,2 \pm 2,3 ^a	2,6 \pm 0,8 ^a	7,0 \pm 1,4 ^b

Valores con superíndice indican que se presentan diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados obtenidos indican que los prototipos con diseño de válvula anular y triangular presentan mejoras significativas en comparación con la aerocámara comercial de referencia. Además, se encontró que un diseño anular modificado, con una reducción en el tamaño de la circunferencia central y sin la presencia de una semiesfera, podría ser equivalente al diseño comercial en términos de rendimiento. Por lo tanto, se puede concluir que cualquier diseño de válvula en el prototipo puede ser equivalente a la aerocámara comercial si se considera el área libre disponible para el flujo de aire.

Un aspecto destacado del diseño del prototipo (con sus diferentes versiones de válvula) es su capacidad para permitir una mejor selección de partículas finas, que alcanzan las regiones profundas del pulmón. Si bien todos los dispositivos con *flap* son equivalentes al comercial en cuanto a la dosis total administrada, los prototipos ofrecen la ventaja de una menor deposición orofaríngea de partículas, lo cual es importante para la eficiencia del tratamiento y minimización de los efectos secundarios indeseados.

6.3. Prototipo: comentarios finales

Uno de los principales objetivos en el diseño fue garantizar la calidad del aerosol emitido por el dispositivo. Complementariamente, fue otro criterio de diseño que el dispositivo pudiera desarmarse fácilmente para permitir su lavado periódico. Como se mencionó en el Capítulo 1, la limpieza regular de la aerocámara es fundamental para prevenir la contaminación microbiana y para garantizar la correcta administración del fármaco, ya que remueve la acumulación normal de partículas grandes en las paredes interiores y la válvula. Además, el lavado ayuda a reducir la electricidad estática, que puede provocar la acumulación de partículas pequeñas en la cámara, disminuyendo la cantidad de medicamento que llega a los pulmones del paciente (Vincken *et al.*, 2018).

La experiencia con aerocámaras comerciales ha demostrado que muchas de ellas no son fáciles de

desarmar para su lavado posterior. Esta dificultad puede llevar a una limpieza poco frecuente o insuficiente, afectando la eficacia del dispositivo. En contraste, el prototipo desarrollado en este estudio incorpora un sistema de rosca para unir el tubo con el extremo anterior (que conecta al IDM) y con el extremo postválvula, lo que simplifica significativamente el proceso de armado y desarmado del dispositivo (Figura 6.20).

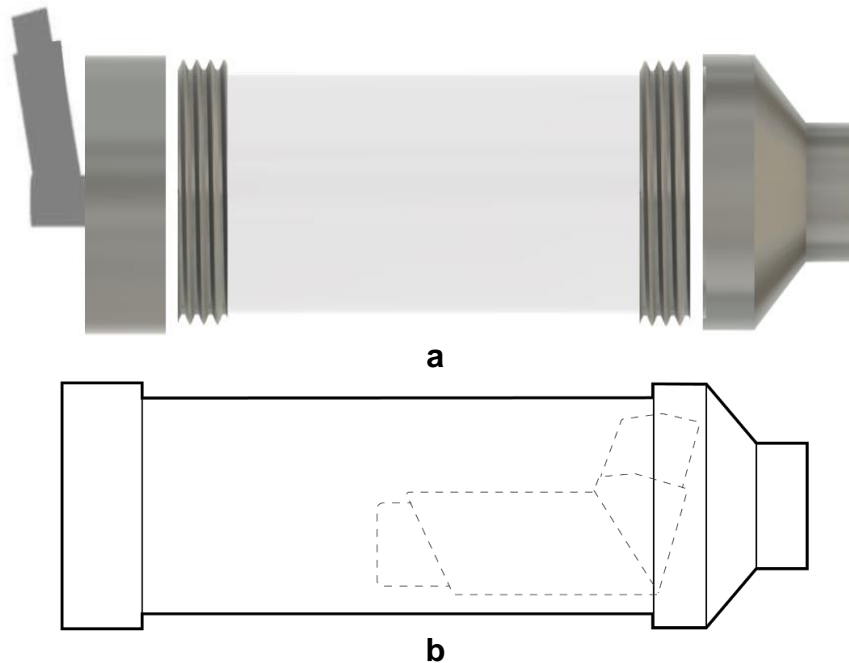


Figura 6. 20. Diseño del prototipo de VHC: a) vista modular; b) esquema del prototipo ensamblado y con el IDM en su interior.

El prototipo de VHC fue diseñado con un volumen comparable al de las aerocámaras disponibles comercialmente, pero con la ventaja adicional de tener suficiente espacio en su interior para almacenar el IDM. Este diseño no solo facilita el manejo y transporte del dispositivo, sino que también proporciona una solución conveniente para el usuario al integrar ambos componentes en una unidad compacta. Esta solución también es ofrecida por el más reciente producto competidor a nivel global Aerochamber2Go (Bender *et al.*, 2021). Sin embargo, este producto no cumple con el requisito de modularidad, que como se mencionó mejora el mantenimiento del producto, haciéndolo más asequible para el paciente, y permite su adaptación a diferentes IDM.

Esta facilidad en el manejo, transporte y mantenimiento se prevé que mejore la experiencia del usuario, haciendo más probable que se adhiera a las recomendaciones de uso y mantenimiento del dispositivo.

6.4. Conclusiones

En este capítulo se llevó a cabo un enfoque sistemático y controlado de los ensayos experimentales y simulaciones de CFD para evaluar el impacto de diferentes variables del prototipo en su performance aerodinámica, contribuyendo así a una comprensión más profunda y precisa de la influencia de dichas modificaciones en el contexto de la investigación. En base a los resultados

obtenidos, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- La máxima fracción emitida alcanzable para el material y dimensiones seleccionadas es del 64% y se da con el diseño de espaciador sin válvula. Este valor podría modificarse si se realizan cambios en el cuerpo, como ajustes en las dimensiones o material del dispositivo, así como en la técnica o parámetros de impresión 3D.
- Al adicionarle la válvula, el prototipo 3D supera en performance a sus equivalentes comerciales, lo cual puede deberse a que tiene un mayor diámetro y favorece tanto a la desaceleración como a la reducción del impacto de la pluma del aerosol en las paredes del dispositivo.
- La geometría pre-válvula (semiesfera, cono o plano) en el diseño de válvula anular no modifica significativamente el rendimiento del dispositivo.
- En la válvula triangular la performance del dispositivo no se ve afectada significativamente por el modo de apertura de las *flaps* triangulares.
- La sección postválvula tiene mejor rendimiento si su diseño es convergente en ángulo suave en vez de en ángulo recto ya que el cambio de sección es más suave para el flujo de aire y partículas.
- Para una dada geometría de válvula, si el área libre es menor que el área libre crítica que maximiza la FE, es mejor un diseño de válvula y flap que centralice al flujo, ya que es donde se concentra la mayor parte de la pluma de aerosol, principalmente las partículas finas.
- Cualquier diseño de válvula en el prototipo puede ser equivalente a la aerocámara comercial si se considera el área libre disponible para el flujo de aire. Un diseño de válvula con un área libre grande aumenta la fracción emitida, pero disminuye la fracción de partículas finas. Además, existe la limitación de la máxima fracción emitida alcanzable, por lo que existe un porcentaje de área libre óptimo que debe tenerse en cuenta. Dicho valor es del 23% para el diseño anular y de 15% para el diseño triangular.
- Los prototipos con válvula anular y triangular presentan mejoras en cuanto a fracción de partículas finas y deposición orofaríngea, en comparación con la aerocámara de referencia. Por su parte, el prototipo con diseño anular modificado muestra ser potencialmente equivalente al diseño comercial, destacándose por su eficiencia en la administración del fármaco con menor impacto en la zona orofaríngea.
- El prototipo de aerocámara garantiza no solo la calidad del aerosol, sino que además facilita el desmontaje para una limpieza regular. Con un diseño modular y un sistema de rosca, es adaptable a diferentes inhaladores, mejorando la durabilidad y la experiencia del usuario. Su capacidad para almacenar el IDM integrado ofrece una solución compacta y conveniente.

6.5. Bibliografía

Azimi, S., & Arzanpour, S. (2024). Enhancing Inhalation Drug Delivery: A Comparative Study and Design Optimization of a Novel Valved Holding Chamber. *Journal of Biomechanical Engineering*, 146(4).

Barry, P. W., & O'Callaghan, C. (1995). The optimum size and shape of spacer devices for inhalational therapy. *Journal of Aerosol Medicine*, 8(3), 303-305.

Bender, S., Meyer, A. & Nutall, M (2021). U.S. Patent Application No. 16/932,237.

Carrigy, N. B., Ruzycki, C. A., Golshahi, L., & Finlay, W. H. (2014). Pediatric in vitro and in silico models of deposition via oral and nasal inhalation. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 27(3), 149-169.

Chaicoming, K., Preutthipan, A., Adirekkittikun, A., & Nugboon, M. (2021). Homemade valved holding chambers for children with airway hyperresponsiveness: A randomized crossover trial. *Pediatric Pulmonology*, 56(1), 49-56.

Chew NY, and Chan HK: The effect of spacers on the delivery of metered dose aerosols of nedocromil sodium and disodium cromoglycate. *Int J Pharm.* 2000; 200:87–92.

Chuffart, A. A. (2001). Factors affecting the efficiency of aerosol therapy with pressurised metered-dose inhalers through plastic spacers. *Swiss medical weekly*, 131(0102), 14-18.

Courtney, S., & Pratt, B. (2017, August). Investigation Into The Effects Of Valve Pressure On Total Delivered Dose (Ttd) From VHCs. In *Journal Of Aerosol Medicine And Pulmonary Drug Delivery* (Vol. 30, No. 4, pp. A25-A25).

Csonka, P., Tapiainen, T., Mäkelä, M. J., & Lehtimäki, L. (2021). Optimal administration of bronchodilators with valved holding chambers in preschool children: a review of literature. *European journal of pediatrics*, 180, 3101-3109.

de Charras, Y. L., Bertin, D. E., & Ramírez-Rigo, M. V. (2023). Influence of the valve on the performance of two cylindrical valved holding chambers. *Powder Technology*, 414, 118094.

Eckes, M., Hervieu, B., Fontaine, L., & Porée, T. (2022, April). Effect of an inhalation chamber without inspiratory valve and facemask for neonates use on drug delivery. In *journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery* (Vol. 35, No. 2, pp. A10-A10).

Fink, J. B., & Rubin, B. K. (2005). Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respiratory care*, 50(10), 1360-1375.

Fok, T. F., Lam, K., Chan, C. K., Ng, P. C., Zhuang, H., Wong, W., & Cheung, K. L. (1997). Aerosol delivery to non-ventilated infants by metered dose inhaler: Should a valved spacer be used? *Pediatric pulmonology*, 24(3), 204-212.

Herbes, C., Gonçalves, A. M., Motta, G. C., Ventura, D. A. D. S., Colvero, M., & Amantéa, S. L. (2019). Metered-dose inhaler therapy with spacers: Are newborns capable of using this system correctly? *Pediatric Pulmonology*, 54(9), 1417-1421.

Holzner, P. M., & Müller, B. W. (1994). An in vitro evaluation of various spacer devices for metered-dose inhalers using the Twin Impinger. *International journal of pharmaceuticals*, 106(1), 69-75.

Kofman, C., Teper, A., Vidaurreta, S., & Köhler, M. T. (2006). Respuesta broncodilatadora al salbutamol administrado como aerosol presurizado mediante aerocámaras con válvulas o espaciadores no valvulados. *Archivos argentinos de pediatría*, 104(3), 196-202.

McIvor, R. A., Devlin, H. M., & Kaplan, A. (2018). Optimizing the delivery of inhaled medication for respiratory patients: the role of valved holding chambers. *Canadian respiratory journal*, 2018.

Mitchell, J., & Dolovich, M. B. (2012). Clinically relevant test methods to establish in vitro equivalence for spacers and valved holding chambers used with pressurized metered dose inhalers (pMDIs). *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 25(4), 217-242.

- Moren, N. F., & Wetterlin, K. I. (1979). U.S. Patent No. 4,174,712. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Oliveira, R. F., Teixeira, S. F., Silva, L. S. F., Carlos Teixeira, J., & Antunes, H. (2010, January). Design and Development of a New Valve Geometry for Spacer Devices. In *ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition* (Vol. 44267, pp. 785-790).
- Oliveira, R. F., Teixeira, J. C., Marques, H. M. C., & Teixeira, S. (2012, November). Modeling flow recirculation inside a holding chamber. In *ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition* (Vol. 45189, pp. 325-331). *American Society of Mechanical Engineers*.
- Professional Plastics. Electrical properties of plastic materials. Disponible en: <https://www.professionalplastics.com/professionalplastics/ElectricalPropertiesofPlastics.pdf>. Último acceso el 1 de julio de 2024.
- Rau, J. L., & Hess, D. (2009). A guide to aerosol delivery devices for respiratory therapists. *AARC Times*, 53.
- Reginato, R., Amantea, S. L., & Krumenauer, R. (2011, March). Pressure gradient and inspiratory times required for valve opening of various holding chambers. In *Allergy & Asthma Proceedings* (Vol. 32, No. 2).
- Rodríguez-Martínez, C. E., Sossa-Briceño, M. P., & Sinha, I. P. (2021). Commercial valved spacers versus home-made spacers for delivering bronchodilator therapy in pediatric acute asthma: a cost-effectiveness analysis. *Journal of Asthma*, 58(10), 1340-1347.
- Sívorí, M., Balanzat, A., Barimboim, E., Casas, J. P., Nannini, L., Stok, A., & Vidaurreta, S. (2021). Inhaloterapia: recomendaciones para Argentina 2021. *Medicina* (Buenos Aires), 81, 1-39.
- Snyder, S. B., & Schmidt, J. N. (2008). U.S. Patent No. 7,360,537. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Suggett, J., Nagel, M., Avvakoumova, V., & Mitchell, J (2018). How Many Inhalations Does It Take to Empty a Valved Holding Chamber? An Experimental Investigation. *Respiratory Drug Delivery Europe- Tucson, Arizona*. April 22-26.
- Vincken, W., Levy, M. L., Scullion, J., Usmani, O. S., Dekhuijzen, P. R., & Corrigan, C. J. (2018). Spacer devices for inhaled therapy: why use them, and how? *ERJ open research*, 4(2).
- Yazdani, A., Normandie, M., Yousefi, M., Saidi, M. S., & Ahmadi, G. (2014). Transport and deposition of pharmaceutical particles in three commercial spacer-MDI combinations. *Computers in biology and medicine*, 54, 145-155.

*El éxito es aprender a ir de fracaso en fracaso
sin desesperarse*

Winston Churchill

Capítulo 7.

Conclusiones y trabajo futuro

Capítulo 7 – Conclusiones y trabajo a futuro

El trabajo de investigación realizado en la presente Tesis permitió comprender el comportamiento del flujo en el interior del sistema IDM-VHC.

Inicialmente se obtuvo un modelo matemático para predecir la distribución de tamaño de partículas generada por un IDM sin parámetros de ajuste. Se encontró que la PSD está adecuadamente representada por una función log-normal. Esta distribución predicha por el modelo concuerda con los datos experimentales obtenidos mediante difracción láser. Dicha distribución depende del propelente utilizado, y el análisis de la fracción de partículas respirables demostró que el aerosol generado por el propelente HFA-134a tiene una mayor fracción de partículas en el rango de 0,5 - 5 micras en comparación con el propelente HFA-227ea. Finalmente, el modelo desarrollado permite predecir el comportamiento del aerosol, constituyendo una importante herramienta para analizar el rendimiento del inhalador.

En cuanto a los resultados experimentales, los ensayos en impactador NGI demostraron la alta deposición orofaríngea del fármaco cuando se utiliza un inhalador solo. De este modo, se verifica lo aconsejado sobre el uso de un espaciador o aerocámara para mejorar la llegada del mismo a las vías respiratorias inferiores. Por ello, se realizó un análisis *in vitro* e *in silico* de diferentes VHC comerciales. Los resultados experimentales mostraron que las VHC disminuyen en más de un 50% la dosis emitida con respecto a un IDM solo. Sin embargo, los VHC retuvieron preferentemente partículas grandes que se depositarían en la garganta y las vías respiratorias superiores del paciente. Por lo tanto, las cámaras de retención mejoran la calidad del aerosol al disminuir la MMAD y aumentan significativamente el porcentaje de partículas finas (<5 μm) deseadas para la terapia inhalatoria.

Comparativamente, todas las VHC presentaron parámetros de distribución de partículas similares (MMAD, GSD, FPF). Sin embargo, su fracción emitida fue muy diferente. ACP presenta una fracción emitida del 42%, mientras que la de SC es del 25%, siendo estas aerocámaras las de mejor y peor dosis emitida, respectivamente. SC tuvo una mayor deposición de partículas, independientemente de su distribución de tamaño. Por esta razón, el valor de FE es más bajo que ACP, pero con MMAD similar. A su vez, estos dispositivos tienen la mejor y peor performance respecto a la fracción de partículas finas que emiten y que pueden ser inhaladas por el paciente.

Del estudio centralizado en estos dos dispositivos, cuando se quitaron los *flaps* en los VHC comerciales y 3D, las diferencias en FE desaparecieron, lo que indica la importancia del diseño y la apertura de la válvula frente a otros factores que pueden influir en los parámetros aerodinámicos (volumen, forma, material).

Se desarrolló un modelo de fluidodinámica computacional, validado satisfactoriamente mediante resultados experimentales, para describir diversas aerocámaras. Las simulaciones CFD permitieron una mejor comprensión de las trayectorias de las partículas y cómo se ven afectadas por un obstáculo como la válvula. Se demostró que en ambas VHC la mayor deposición de partículas se produce por impacto en la válvula. Sin embargo, la geometría de la válvula de SC es más simple que la de ACP. De hecho, esta última presenta deflectores que cambian la dirección del aire y afectan la trayectoria de las partículas, lo que resulta en la deposición de partículas principalmente grandes.

Se observaron varias zonas de recirculación de aire, principalmente ubicadas junto a la pared del cuerpo del VHC y en el área de válvulas. A pesar de la deposición de partículas finas provocada por la recirculación del aire, la fracción emitida de partículas finas es alta.

Si bien varios factores de los VHC influyen en la dosis administrada, se ha demostrado que una de las características principales que afecta el rendimiento de las aerocámaras es el diseño de la válvula. Se encontró que los diseños de válvula AM1 y AM2, V1 y V6 son equivalentes a la aerocámara comercial de referencia en términos de dosis administrada, pero presentan ventajas significativas en cuanto al depósito orofaríngeo y la fracción de partículas finas.

En síntesis, los resultados de esta tesis mejoran la comprensión del comportamiento aerodinámico en el sistema IDM-VHC, demostrando la importancia de la selección del correcto diseño de la aerocámara por su relación con la eficiencia de la terapia inhalatoria. Se ha evidenciado que, tal como sucede en otras partes del mundo, las aerocámaras disponibles en nuestro país no son intercambiables. La caracterización aerodinámica de los productos aprobados para su uso en terapéutica provee datos valiosos para que los prescriptores seleccionen el dispositivo más adecuado para cada paciente. Además, la investigación valida modelos matemáticos como herramientas útiles para predecir el desempeño de IDM solos o asociados a aerocámaras. Se destaca en este trabajo la relevancia del diseño de la válvula en la deposición de las partículas y estos hallazgos proporcionan una base científica para el desarrollo de nuevos dispositivos. Por último, se han propuesto prototipos de aerocámara que presentan adecuada calidad del aerosol emitido, un diseño modular que facilita su lavado y mantenimiento y de uso versátil con diferentes diseños de IDM. Estas características demuestran el potencial de la metodología desarrollada en este trabajo para el estudio y desarrollo de dispositivos médicos asociados al tratamiento de enfermedades respiratorias.

Trabajo a futuro

En la finalización de esta tesis doctoral se han identificado dos puntos clave, el modelo de aerosol y desarrollo de prototipo, para trabajos futuros que den continuidad, amplíen y mejoren los resultados obtenidos hasta ahora.

En cuanto a la simulación CFD de aerosoles en dispositivos médicos, se está trabajando actualmente en mejorar la predicción de deposición de partículas. La principal limitación de las ecuaciones RANS junto con el enfoque RWM (Sección 4.2.3) es que tiende a sobrepredecir la deposición de partículas porque no tiene en cuenta la reducción de la turbulencia en la dirección normal a la pared (Longest *et al.*, 2008)⁵. Jubaer *et al.* (2024)⁶ mencionan que los modelos actuales deben ser modificados incorporando una reducción de la magnitud de las fluctuaciones turbulentas en las regiones cercanas a la pared, referida como correcciones anisotrópicas. Esta es, con diferencia, la corrección más significativa que los modelos de fase discreta por defecto, como los de FLUENT, no incluyen, y es potencialmente una mejora para las predicciones del rendimiento de aerosolización. Otro aspecto importante mencionado por Jubaer *et al.* (2024) para mejorar en los modelos CFD de softwares comerciales es el cálculo del tiempo de vida de los remolinos, ya que tiempos de vida más cortos pueden amortiguar la deposición debido a la dispersión turbulenta. En este sentido, es recomendable fijar un límite inferior para el tiempo de vida del remolino en las regiones cercanas a la pared, lo cual ha resultado útil en sus investigaciones.

Asimismo, se propone la evolución del prototipo a producto final. Para ello se deben incluir análisis con caudales correspondientes a flujo inspiratorio pediátrico y análisis de compatibilidad con otros IDM, principalmente con propelentes “verdes” o sustentables con bajo potencial de calentamiento global, proporcionando mayor flexibilidad y opciones para los usuarios. En cuanto al diseño de válvula, se propone definir su diseño según factibilidad técnica, asegurando un rendimiento optimizado. Además, se deben analizar y seleccionar materiales para cuerpo y válvula, de modo tal que sean seguros, adecuados y reciclables al finalizar la vida útil del producto. Finalmente, se propone el desarrollo del diseño externo del dispositivo, de modo tal de mejorar la ergonomía y el uso del dispositivo, así como influir en la aceptación del producto y la adherencia al tratamiento de los pacientes pediátricos.

⁵ Longest, P. W., Hindle, M., Choudhuri, S. D., & Xi, J. (2008). DOI: 10.1016/j.jaerosci.2008.03.008.

⁶ Jubaer, H., Thomas, M., Farkas, D., Kolanjiyil, A. V., Momin, M. A., Hindle, M., & Longest, W. (2024). DOI: 10.1016/j.jaerosci.2023.106262.

Nomenclatura

CFD	Fluidodinámica computacional
d_a	Diámetro aerodinámico
d_p	Diámetro de partícula
DE	Dosis emitida
DL	Difracción láser
DPM	Modelo de fase discreta
DUSA	Aparato de muestreo de uniformidad de dosis
e_c	Cámara de expansión del IDM
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FE	Fracción emitida
FEPR	Fracción emitida de partículas respirables
FPF	Fracción de partículas finas
FPG	Fracción de partículas gruesas
GCI	Índice de convergencia de grilla fina
GSD	Desviación geométrica estándar
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia
IDM	Inhalador de dosis medida
IPS	Inhalador de polvo seco
m_c	Cámara de dosificación del IDM
MEP	Principio de maximización de la entropía
MMAD	Diámetro aerodinámico medio en masa
MOC	Colector microorificios
NGI	Impactador de cascada
NIST	Instituto nacional de estándares y tecnología
ρ	Densidad
PI	Puerto de inducción
PLA	Ácido poliláctico
PSD	Distribución de tamaño de partícula
S1-S7	Etapas 1-7
USP	Farmacopea de los Estados Unidos
VHC	Cámara de retención con válvula o aerocámara

Figuras

Figura 1.1. Esquema del sistema respiratorio que indica las zonas de deposición de las partículas presentes en el aire inhalado según su tamaño. Adaptado de (Oliveira, 2016).

Figura 1.2. Representación esquemática del IDM.

Figura 1.3. Esquema de una aerocámara acoplada a IDM y máscara facial

Figura 1.4. Esquema de los mecanismos de deposición de partículas.

Figura 1.5. Precio relativo de las aerocámaras o espaciadores que se encuentran disponibles en el mercado nacional (producción propia).

Figura 1.6. Aerocámaras Hipochamber, Watchaler y Funhaler (de izquierda a derecha).

Figura 2.1. Representación de la forma de las aerocámaras: a) A, AK, SC, AH, ACP; b) AP.

Figura 2.2. Imágenes de las válvulas de las aerocámaras analizadas: a) A; b) AK; c) SC; d) AP; e) AH; f) ACP.

Figura 2.3. Fabricación de prototipos: a) Esquema del método de impresión 3D FDM; b) Imagen de la impresora 3D utilizada.

Figura 2.4. Prototipo de aerocámara construido con cuerpo tubular, de material acrílico transparente y extremos obtenidos mediante impresión 3D.

Figura 2.5. Diagrama esquemático del sistema de difracción láser.

Figura 2.6. a) DUSA; b) Esquema del sistema IDM-DUSA para la determinación de la dosis emitida (Adaptado de Copley Scientific, 2012).

Figura 2.7. Esquema del sistema IDM-VHC-NGI utilizado para la determinación de la distribución de tamaño de las partículas y la performance de los dispositivos (Adaptado de Copley Scientific, 2012).

Figura 2.8. Esquema del interior del NGI (adaptado de Copley Scientific, 2012).

Figura 3.1. Esquema de los componentes del sistema de actuación del IDM antes de la actuación (izquierda) y durante la actuación (derecha). Adaptado de Ivey *et al.* (2014).

Figura 3.2. Diagrama esquemático del proceso de atomización en un IDM.

Figura 3.3. Comparación del diámetro d_{Dno} predicho con valores experimentales de d_{SV} y d_{NL} .

Figura 3.4. Fracción másica emitida por el IDM para el propelente HFA-134a.

Figura 3.5. Comparación de las distribuciones de tamaño predicha y experimental de un IDM (datos propios).

Figura 3.6. Comparación de las distribuciones de tamaño de partícula predichas para los propelentes HFA-134a y HFA-227ea.

Figura 3.7. d_{v10} , d_{v50} y d_{v90} predichos para los propelentes HFA-134a y HFA-227ea.

Figura 3.8. Fracción de partículas en el rango de tamaño respirable 0,5 - 5 μm predicha para los propelentes HFA-134a y HFA-227ea.

Figura 3.9. Resultados del análisis de sensibilidad de la mediana a cambios del 10% en las variables: a) dimensiones del inhalador; b) condiciones ambientales; c) propiedades del propelente.

Figura 3.10. Resultados de estabilidad y uniformidad en DUSA: a) influencia de la agitación; b) influencia de la temperatura.

Figura 3.11. Deposition porcentual de partículas en cada una de las etapas del NGI.

Figura 3.12. Parámetros de distribución de tamaño de partícula y fracción fina de partícula obtenidos mediante ambas técnicas de medición.

- Figura 4.1.** Pasos para modelar un sistema en CFD.
- Figura 4.2.** a) Esquema de sistema en estudio para el desarrollo de ejemplo. b) Mallado uniforme del sistema.
- Figura 4.3.** Líneas de corriente de aire con color según magnitud de velocidad (gráfico demostrativo).
- Figura 4.4.** Contorno de energía cinética turbulenta (gráfico demostrativo).
- Figura 4.5.** Trayectorias de la inyección de gotas de agua coloreadas según magnitud de velocidad (gráfico demostrativo).
- Figura 4.6.** Representación geométrica de las aerocámaras simuladas en CFD: a) ACP; b) SC.
- Figura 4.7.** Variación de la fracción retenida de partículas según el número de trayectorias.
- Figura 4.8** Variación de la fracción retenida de partículas según el valor de la constante C_L .
- Figura 4.9.** Variación de la fracción de retenida por diámetro de partícula según el ángulo del cono de inyección.
-
- Figura 5.1.** Flujos de aire durante la inhalación (a) y exhalación (b) cuando se usa una aerocámara con máscara.
- Figura 5.2.** Deposición de partículas en cada etapa del NGI y dispositivos analizados
- Figura 5.3.** Fracción acumulada en masa para IDM solo y asociado a VHC.
- Figura 5.4.** Fracción de partículas finas, $<5 \mu\text{m}$ y $<3 \mu\text{m}$, y gruesas para IDM solo y asociado a VHC.
- Figura 5.5.** Fracción emitida de partículas respirables (FEPR) por IDM solo y asociado a VHC.
- Figura 5.6.** Dominios computacionales y mallados de: a) ACP y b) SC, creados para las simulaciones CFD.
- Figura 5.7.** Comparación de la fracción emitida entre los resultados predichos por CFD y los datos experimentales para las aerocámaras ACP y SC.
- Figura 5.8.** Resultados CFD en ACP: a) gráfica de contorno de velocidad de aire; b) gráfica vectorial de movimiento de aire y c) gráfica de contorno de y^+ .
- Figura 5.9.** Resultados CFD en SC: a) gráfica de contorno de velocidad de aire; b) gráfica vectorial de movimiento de aire y c) gráfica de contorno de y^+ .
- Figura 5.10.** Fracción de partículas en la corriente de aire en función de la coordenada axial x para ACP.
- Figura 5.11.** Deposición de partículas en el interior de la aerocámara ACP, donde r y x representan los ejes de coordenadas radial y axial del dispositivo, respectivamente. a) Localización porcentual de la deposición de partículas en pared. b) Localización de partículas por tamaño.
- Figura 5.12.** Fracción de partículas en la corriente de aire en función de la coordenada axial x para SC.
- Figura 5. 13.** Deposición de partículas en el interior de la aerocámara SC, donde r y x representan los ejes de coordenadas radial y axial del dispositivo, respectivamente. a) Localización porcentual de la deposición de partículas en pared. b) Localización de partículas por tamaño.
-
- Figura 6.1.** Diseño óptimo de Oliveira *et al.* (2010). Adaptado de Oliveira *et al.* (2010).
- Figura 6.2.** Diseños de válvula estudiados por Yazdani *et al.* Adaptado de Yazdani *et al.*, 2014.
- Figura 6.3.** Diseños de asiento de válvula utilizados en el prototipo: a) válvula triangular; b) de válvula anular.
- Figura 6.4.** Resultados de la fracción emitida del espaciador en prototipo 3D en comparación con el uso directo de IDM.
- Figura 6.5.** Variaciones de la geometría pre-válvula del asiento de válvula anular analizadas.

Figura 6.6. Esquema de los tipos de apertura de *flaps* en válvula triangular: a) *flaps* fijas en el centro; b) *flaps* fijas en el exterior.

Figura 6.7. Esquema de las secciones postválvula analizadas: a) diseño I; b) diseño II; c) diseño III.

Figura 6.8. Diagrama de los nuevos diseños de asientos de válvula analizados: a) válvula triangular con orificios periféricos; b) válvula triangular con mayor área libre; c) válvula anular con mayor área libre.

Figura 6.9. Resultados experimentales de los distintos diseños de válvula: a) diseños sin *flap*; b) diseños con *flap*.

Figura 6.10. Validación de los resultados predichos por CFD con los datos experimentales para los prototipos con diseño de válvula anular y triangular: a) resultados de FE (%); b) resultados de FPF (%).

Figura 6.11. Esquema del diseño de válvula anular donde D_i y D_e corresponden a los diámetros interno y externo, respectivamente.

Figura 6.12. Resultados de simulación CFD para distintas combinaciones de D_i y D_e de la válvula anular.

Figura 6.13. Resultados de simulación CFD para líneas de corriente de aire, coloreadas según velocidad: a) V6; b) V6 con *flap*.

Figura 6.14. Resultados de simulación CFD para líneas de trayectorias de partículas de 2 y 10 micras (azul y rojo respectivamente): a) V6; b) V6 con *flap*.

Figura 6.15. Resultados de CFD y experimentales de fracción emitida con la variación del área libre de la válvula.

Figura 6.16. Resultados de simulación CFD para contorno de velocidad. a) anular con AL=10%; b) anular con AL=60%.

Figura 6.17. Resultados de simulación CFD para diseños de válvula anular y triangular (caso base). a) líneas de corriente de aire coloreadas según velocidad; b) contornos de energía turbulenta.

Figura 6.18. Geometría de válvula con diseño anular modificado (AM2).

Figura 6.19. Fracción de partículas finas según porcentaje de área libre para simulación de CFD de las válvulas anular y triangular.

Figura 6.20. Diseño del prototipo de VHC: a) vista modular; b) esquema del prototipo ensamblado y con el IDM en su interior.

Tablas

Tabla 1.1. Ventajas y desventajas de los diferentes sistemas para administración inhalatoria.

Tabla 2.1. Tabla informativa de las aerocámaras analizadas en la tesis.

Tabla 2.2. Diámetros aerodinámicos de corte de las etapas del NGI para un caudal de 30 L/min.

Tabla 3.1. Propiedades de los propelentes a 25 °C. Fuente: NIST.

Tabla 3.2. Correlaciones de las propiedades termodinámicas en función de la temperatura. Fuente: NIST.

Tabla 3.3. Resultados del modelo matemático para la velocidad y el caudal másico emitidos para ambos propelentes.

Tabla 4.1. Análisis de independencia del mallado para cada VHC.

Tabla 4.2. Variación de la fracción retenida por diámetro de partícula según velocidades de pulverización.

Tabla 5.1. Resultados de fracción emitida de los dispositivos en estudio.

Tabla 5.2. Parámetros aerodinámicos (MMAD, GSD) de los dispositivos analizados.

Tabla 5.3. Parámetros aerodinámicos (MMAD, GSD y FPF) para IDM solo y las aerocámaras ACP y SC, con y sin válvula.

Tabla 5.4. Fracción emitida y parámetros aerodinámicos (MMAD y GSD) de prototipos VHC.

Tabla 5.5. Descripción de los parámetros utilizados para las simulaciones.

Tabla 6.1. Resumen de los ensayos realizados.

Tabla 6.2. Resultados de los ensayos de las aerocámaras comerciales (ACP y SC) y sus respectivos prototipos 3D con *flap* comercial.

Tabla 6.3. Resultados de los ensayos de los prototipos 3D con válvula anular y triangular, con y sin *flap*.

Tabla 6.4. Resultados de los ensayos del prototipo 3D con asiento de válvula modificado.

Tabla 6.5. Resultados de los ensayos del prototipo 3D con válvula triangular y con diferentes aperturas de las *flaps*.

Tabla 6.6. Resultados de los ensayos del prototipo 3D con diferentes materiales de las *flaps*.

Tabla 6.7. Resultados experimentales de los diferentes diseños de sección postválvula.

Tabla 6.8. Diseños de válvula analizados por tamaño y ubicación de orificios.

Tabla 6.9. Resultados experimentales sin *flap* de los diseños en prototipo 3D respecto a la aerocámara comercial de referencia.

Tabla 6.10. Resultados experimentales con *flap* de los diseños en prototipo 3D respecto a la aerocámara comercial de referencia.