



Departamento de Aeronáutica
Facultad de Ingeniería
Universidad Nacional de La Plata



Trabajo Final

Estudio de Modificaciones de Diseño de
Aerocámaras

Autora: RAVETTINO, Agustina.

Directora: Dr. Ing. SCARABINO, Ana.

Co-Director: Ing. BACCHI, Federico.

Contenidos

Agradecimientos.....	5
<i>Resumen</i>	6
1 INTRODUCCIÓN	7
1.1 Marco Conceptual	8
1.1.1 El Sistema Respiratorio	8
1.1.2 Capacidades Pulmonares.....	10
1.1.3 Flujos Inspiratorios.....	11
1.1.4 Partículas respirables	12
1.1.5 Enfermedades Respiratorias	13
1.1.6 Terapia de Inhalación	15
1.2 Marco Teórico-Dinámica de Fluidos.....	22
1.2.1 Introducción a la Mecánica de Fluidos Computacional (CFD)	25
1.2.2 Planteo del Problema	26
1.2.3 Modelo de Turbulencia tipo RANS.....	27
1.2.4 Modelo de Inyección de Partículas	30
1.3 Marco Referencial	32
2 HIPÓTESIS	34
3 OBJETIVOS	34
4 ALCANCE	35
5 METODOLOGÍA.....	35
6 Trabajos Preliminares	36
7 DESARROLLO.....	38



7.1	Geometría	38
7.1.1	AeroChamber Plus	40
7.1.2	SwirlChamber	41
7.2	Dominio del Problema	42
7.3	Malla.....	43
7.3.1	Estudio de Convergencia de Malla	43
7.3.2	Características Generales	44
7.3.3	AeroChamber Plus	45
7.3.4	SwirlChamber	48
7.4	Configuración	49
7.4.1	Inyección de Partículas.....	50
7.4.2	Condiciones de Borde	51
7.4.3	Configuración del Solver.....	56
8	RESULTADOS.....	56
8.1	Caso Infantes	57
8.2	Caso Adultos.....	62
8.3	Efecto Swirl	66
9	CONCLUSIÓN	67
10	TRABAJOS FUTUROS	68
11	BIBLIOGRAFÍA.....	68
	ANEXO A: Videos	72

Índice de Figuras

Figura 1.1-1: Diagrama del Sistema Respiratorio.....	10
Figura 2: Asma	14

Figura 3: Diagrama de un Inhalador Presurizado (pMDI)	17
Figura 4: pMDI con cámara espaciadora.....	20
Figura 5: Partes de una Cámara Espaciadora. Ejemplo AeroChamber Plus	20
Figura 6: Simulación de la deposición de gotas en el tracto respiratorio para un HFA-pMDI (A) y un HFA-pMDI con cámara espaciadora (B). (22)	33
Figura 7: Modelo de Pasaje + Válvula Inhalatoria.	40
Figura 8: Geometría en CAD. AeroChamber Plus.....	41
Figura 9: Geometría en CAD. SwirlChamber.	42
Figura 10: Fronteras del Dominio.	45
Figura 11: Mallado. Vista Isométrica. AeroChamber Plus	46
Figura 12: Mallado. Plano de Corte ZX. Región de Pasaje. AeroChamber Plus. ...	47
Figura 14: Mallado. Región de Inyección. AeroChamber Plus	47
Figura 13: Mallado. Región de Salida. AeroChamber Plus	47
Figura 15: Estadística Skewness. AeroChamber Plus	48
Figura 16: Estadística Ortogonalidad. AeroChamber Plus	48
Figura 17: Estadística Skewness. SwirlChamber	49
Figura 18: Estadística Orthogonal Quality. SwirlChamber.....	49
Figura 19: Flujo Inspiratorio (V) vs Tiempo (Adulto Normal).	54
Figura 20: Área para el Cálculo de Presión de Aspiración.	55
Figura 22: Evolución del Flujo. Período de Inyección. $0 < t < 0.5$ s.....	60
Figura 23: Evolución del Flujo. Período Inspiratorio Caso Niños.....	61
Figura 24: Partículas Adheridas en las Paredes. Tiempo Final de Simulación. Caso Infantes.....	62
Figura 25: Evolución del flujo. Período Inspiratorio Caso Adultos	65
Figura 26: Medicamento Adherido en pared. Tiempo final de inspiración. Caso Adultos	66
Figura 27: Efecto "Swirl". Cámara SwirlChamber, Caso Adultos.....	67

Índice de Tablas

Tabla 1: Volúmenes y Capacidades Pulmonares. (4)	11
Tabla 2: Fuerzas actuantes sobre partículas. Modelo Lagrangiano	32

Tabla 3: Análisis de Convergencia de Malla.....	44
Tabla 4: Características Generales del Mallado.....	45
Tabla 5: Características del Mallado. AeroChamber Plus.....	46
Tabla 6: Características de la calidad de malla. SwirlChamber.....	49
Tabla 7: Características Inyección de Partículas.....	50
Tabla 8: Características Condiciones de Borde Generales.....	53
Tabla 9: Resultados Caso Infantes.....	58
Tabla 10: Resultados Caso Adultos.....	63

Índice de Curvas

Curva 1: Volúmenes Pulmonares Hombre Adulto Joven Promedio.....	11
Curva 2: Flujo másico de aire en la entrada. Caso Adulto.....	55
Curva 3: Presión negativo en la salida. Caso Adulto.....	55
Curva 4: Flujo másico en la entrada. Caso Infantes.....	57
Curva 5: Presión de Aspiración Caso Infantes.....	58
Curva 6: Caudal de Salbutamol Inspirado. Caso Infantes.....	59
Curva 7: Cantidad de Salbutamol Inspirado acumulado en el tiempo. Caso Infantes.	59
Curva 8: Caudal de Aire Inspiratorio. Caso Adultos.....	62
Curva 9: Presión de Aspiración. Caso Adultos.....	63
Curva 10: Caudal de Salbutamol Inspirado. Caso Adultos.....	64
Curva 11: Cantidad de Salbutamol Inspirado acumulado en el tiempo. Caso Adultos.	64

Agradecimientos

En primera instancia quiero agradecer a mi familia que ha sido esencial en todos estos años de carrera. En particular a mi mamá, mi pilar fundamental en la carrera, por motivarme siempre a seguir estudiando y no dejarme nunca bajar los brazos; a mi papá Miguel por su apoyo emocional incondicional; a mis hermanos Federico, Julieta y Paula por su aliento, complicidad, compañerismo y el enorme cariño de siempre.

A mis amigas y amigos, del Colegio y de la Facultad, por acompañarme con risas y momentos inolvidables que han hecho que todo sea más fácil y llevadero.

A mis tías y tíos, primas y primos por darme siempre palabras de aliento durante los años de estudio.

A mis directores, Ana y Fede, por darme la oportunidad de aprender y trabajar con ellos, brindándome toda la ayuda y herramientas posibles para realizar este trabajo. También a Matías Jauregui Lorda por su gran ayuda en los comienzos de este trabajo.

A la persona gracias a la cual nació este estudio, el señor Norberto Martire.

Finalmente a mi abuela Ileana, una de las personas más importantes en mi vida, con quien no podré compartir físicamente mi recibida, pero pude disfrutar de su enorme amor y las tardes de estudio en su casa hasta el cuarto año de facultad.

Por último, a quien fue la motivación de la elección de este tema, que mezcla Medicina con Ingeniería; a mi tío “Bocha”, estudiante de medicina, desaparecido en la dictadura militar del 76. A él le robaron la posibilidad de recibirse, de ser médico; a él le robaron su vida. Este trabajo va dedicado a su memoria.



Resumen

Según la Organización Mundial de La Salud (OMS) las enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores ocupan el tercer lugar dentro de las 10 causas de defunción mundial tanto en el año 2000 como en 2015 (1). Los inhaladores de dosis medida presurizados (pMDIs) administran medicación a pacientes que padecen estos trastornos, en particular el asma. La medicación que se libera del pMDI puede resultar difícil de inhalar directamente, es por ello que actualmente existen distintos diseños de dispositivos espaciadores que contribuyen a la correcta inhalación de la dosis.

En este trabajo se estudia el comportamiento de las microgotas de medicamento inyectados en dos diseños distintos de dispositivos espaciadores, conocidos como cámaras espaciadoras con válvula inhalatoria. Se utiliza el programa ANSYS CFX para modelar un flujo multifásico en el que la fase continua (aire) reproduce uno o más ciclos de respiración de un niño y de un adulto respectivamente, y la fase discreta (microgotas de la medicación) es modelada mediante una formulación Lagrangeana. Se considera en el modelo que las microgotas que alcanzan la pared del dispositivo quedan adheridas y no son aspiradas por el paciente.

Se estudian dos diseños distintos: un modelo comercial, “AeroChamber Plus”, y un diseño modificado (“Swirl Chamber”), con una geometría que induce un movimiento de rotación en el aire al ser aspirado, y se comparan la evolución del flujo de partículas y la cantidad total de medicación inhalada con cada sistema, encontrándose incrementos cuantificables en el caso del diseño modificado.

1 INTRODUCCIÓN

La terapia de inhalación es un pilar fundamental en el tratamiento del asma. Una enfermedad caracterizada por episodios de sibilancias, dificultades respiratorias, opresión en el pecho y tos. Esencialmente es un trastorno inflamatorio crónico asociado con la hiperreactividad de las vías respiratorias. Esta enfermedad afecta a más de 300 millones de personas en el mundo, creciendo a una tasa del 50% por década y causa la muerte de 220 mil personas por año. (2).

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir su mortalidad. Los objetivos del tratamiento, tanto en su vertiente de controlar los síntomas diarios como para prevenir las exacerbaciones y la pérdida progresiva de función pulmonar (dominio riesgo futuro), pueden alcanzarse en una gran mayoría de pacientes con un tratamiento adecuado. (3)

Por consiguiente, es de suma importancia mejorar la eficacia de entrega del medicamento de los dispositivos utilizados en la terapia de inhalación, la cual es, actualmente, el tipo de tratamiento más empleado gracias a su mayor eficacia, más rápida acción, menor toxicidad y menor desperdicio de fármacos. (3)

En los niños de 1 a 5 años, los dispositivos más habituales son el inhalador presurizado que se utiliza con una cámara espaciadora para asegurar la correcta inhalación de la medicina, evitar el problema de la coordinación, mejorar la distribución y la cantidad de fármaco que llega al árbol bronquial. (Volumatic®, Aerochamber®, Aeroscopic®, Babyhaler®, Nebuchamber®, entre otros).

En el siguiente trabajo se presenta el estudio de efectividad de inhalación de medicina de la cámara espaciadora Aerochamber Plus y un nuevo diseño de cámara llamada SwirlChamber. Utilizando un software de simulación, se modela el comportamiento del spray de medicina dentro de la cámara espaciadora y se evalúa el desempeño del fluido desde su inyección hasta que alcanza los orificios nasales.

Se obtienen resultados numéricos con el objetivo principal de comparar la *eficacia de inhalación* de ambas cámaras. En este informe, se define eficacia de inhalación como el porcentaje de medicina que alcanza los orificios nasales del paciente con respecto a la cantidad total de la medicina inyectada en una dosis de medicamento.

El desarrollo de este informe se divide en 9 capítulos principales. El *primer capítulo* describe el marco conceptual, donde se detallan los conceptos necesarios para el entendimiento de los dispositivos que se analizarán luego con el software de simulación. En esta sección se introducen definiciones tanto medicinales, farmacológicas y de funcionamiento de las cámaras espaciadoras.

El *segundo capítulo*, titulado Marco Teórico-Dinámica de Fluidos, trata los conceptos de fluidodinámica básica como de fluidodinámica computacional que se utilizan en este trabajo.

El capítulo nombrado Marco Referencial, describirá trabajos previos realizados con información de interés para el desarrollo del trabajo actual.

El *cuarto, quinto y sexto capítulo* detallan las hipótesis, los objetivos y el alcance respectivamente.

Se continúa con la metodología, *capítulo siete*, en donde se detalla el proceso del trabajo desde la modelización de la geometría hasta la configuración en el software utilizado.

En el *octavo capítulo*, se describe el desarrollo del trabajo.

Luego, en el *noveno y décimo capítulo* se adjuntan los resultados y la conclusión de los mismos.

Finalmente, el *décimo primer capítulo*, puntualiza los trabajos a realizar en un futuro en base a los resultados y conclusiones obtenidas en este trabajo.

1.1 Marco Conceptual

1.1.1 El Sistema Respiratorio



La principal función del sistema respiratorio es captar el oxígeno (O_2) del aire e introducirlo en la sangre y expulsar del cuerpo el dióxido de carbono (CO_2).

En los seres humanos, el sistema respiratorio consiste en las vías aéreas, pulmones y músculos respiratorios, que provocan el movimiento del aire tanto hacia adentro como hacia afuera del cuerpo. El intercambio de gases es el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono, del cuerpo con su medio. Dentro del sistema alveolar de los pulmones, las moléculas de oxígeno y dióxido de carbono se intercambian pasivamente, por difusión, entre el entorno gaseoso y la sangre. Así, el sistema respiratorio facilita la oxigenación con la remoción contaminante del dióxido de carbono (y otros gases que son desechos del metabolismo) de la circulación.

El ser humano utiliza respiración pulmonar, su aparato respiratorio consta de dos zonas principales:

- **Sistema de conducción:** fosas nasales, boca, epiglotis, faringe, laringe, tráquea, bronquios principales, bronquios lobulares, bronquios segmentarios y bronquiolos.
- **Sistema de intercambio:** los conductos y los sacos alveolares.

La función del aparato respiratorio consiste en desplazar volúmenes de aire desde la atmósfera a los pulmones y viceversa. Esto es posible gracias a un proceso conocido como ventilación.

La *ventilación* es un proceso cíclico y consta de dos etapas: la *inspiración*, que es la entrada de aire a los pulmones, y la *expiración*, que es la salida. La inspiración es un fenómeno activo, caracterizado por el aumento del volumen torácico que provoca una presión intrapulmonar negativa y determina el desplazamiento de aire desde el exterior hacia los pulmones. La contracción de los músculos inspiratorios principales, diafragma e intercostales externos, es la responsable de este proceso. Una vez que la presión intrapulmonar iguala a la atmosférica, la inspiración se detiene y entonces, gracias a la fuerza elástica de la caja torácica, esta se retrae, generando una presión positiva que supera a la atmosférica y determinando la salida de aire desde los pulmones. (4)

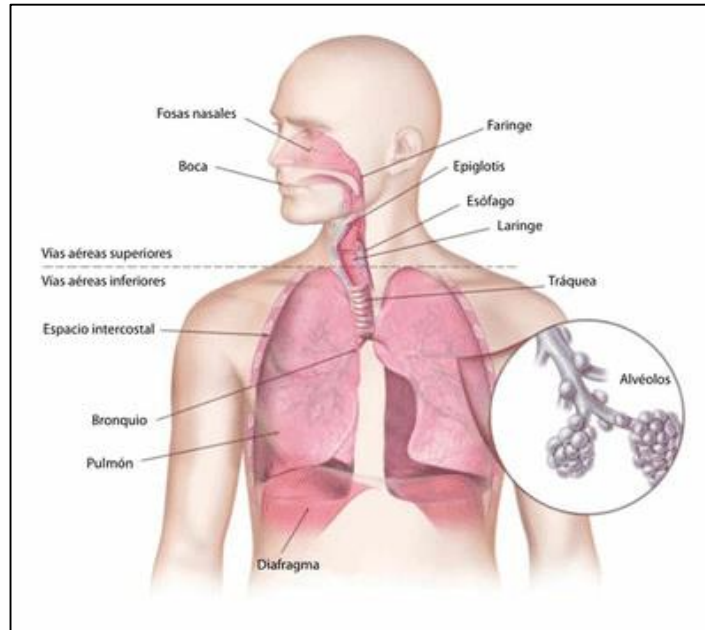
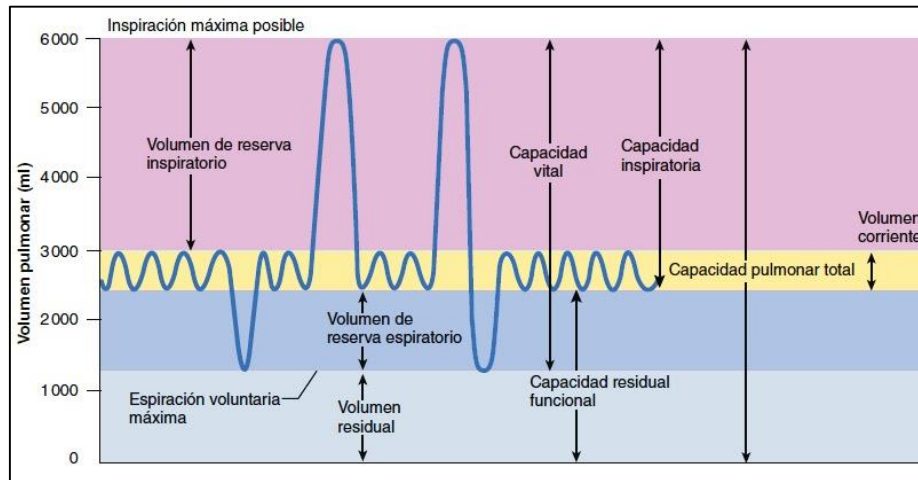


Figura 1.1-1: Diagrama del Sistema Respiratorio.

1.1.2 Capacidades Pulmonares

Las capacidades pulmonares se refieren a los distintos volúmenes de aire característicos en la respiración humana. Un pulmón humano puede almacenar alrededor de 5 litros de aire en su interior, pero una cantidad significativamente menor es la que se inhala y exhala durante la respiración.

La Capacidad Pulmonar Total (TLC) se divide en diferentes subdivisiones que determinan el funcionamiento de los pulmones. Dependiendo de los diferentes niveles de profundidad de las fases inspiratoria y espiratoria de la respiración, se pueden diferenciar los volúmenes de aire que se encuentran en nuestros pulmones en un momento determinado. (4)



Curva 1: Volúmenes Pulmonares Hombre Adulto Joven Promedio.

Medida	Definición
Volúmenes Respiratorios	
Volumen Corriente (TV)	Cantidad de aire inhalado y exhalado en un ciclo durante la respiración tranquila
Volumen de Reserva Inspiratoria (IRV)	Cantidad de aire adicional al volumen corriente que puede inhalarse con el esfuerzo máximo.
Volumen de Reserva Espiratoria (ERV)	Cantidad de aire adicional al volumen corriente que puede exhalarse con el esfuerzo máximo
Volumen Residual (RV)	Cantidad de aire que permanece en los pulmones después de la espiración máxima; la cantidad que nunca puede exhalarse de manera voluntaria
Capacidades Respiratorias	
Capacidad Vital (VC)	La cantidad de aire que puede inhalarse y luego exhalarse con el esfuerzo máximo; la respiración más profunda posible.
Capacidad Inspiratoria (IC)	Cantidad máxima de aire que puede inhalarse después de una espiración total normal.
Capacidad Residual Funcional (FRC)	Cantidad de aire que permanece en los pulmones después de una espiración corriente normal.
Capacidad Pulmonar Total (TLC)	Cantidad máxima de aire que pueden contener los pulmones.

Tabla 1: Volúmenes y Capacidades Pulmonares. (4)

1.1.3 Flujos Inspiratorios

Los flujos inspiratorios de los humanos varían por distintas razones, como puede ser: el volumen del pulmón, la edad y tamaño del paciente; y la salud respiratoria. Conocer el valor de flujo inspiratorio es importante a la hora de administrar medicación en forma de spray o para la terapia de inhalación. Los dispositivos como los pMDIs, DPIs y los nebulizadores se ven afectados por el valor de esta característica del sistema respiratorio dado que determinan las regiones del pulmón hasta donde llegará la medicina, la cantidad de fármaco que se inhalara durante una inspiración y la turbulencia que presentará el flujo. (5)

Para caracterizar los flujos inspiratorios se deben tener en cuenta: el volumen corriente y la relación entre el tiempo de inhalación y exhalación, conocido como la relación I:E, la cual, en condiciones normales de salud, toma un valor promedio de 1:2.

Adultos

- Volumen Corriente (TV)= 500 ml
- Tiempo de Inspiración (T_i)= 1.5 s
- Tiempo de Exhalación (T_e)= 3 s

Infantes

- Volumen Corriente (TV)= 100 ml
- Tiempo de Inspiración (T_i)= 1 s
- Tiempo de Exhalación (T_e)= 2 s

1.1.4 Partículas respirables

Las partículas respirables son aquellas partículas que pueden ser inhaladas en las terminales bronquiales y los alveolos; y tienen un diámetro aerodinámico (DMMA) menor a 10 μm . El diámetro aerodinámico de una partícula es el diámetro idealizado, considerando la partícula como una esfera con densidad uniforme. Este diámetro idealizado se utiliza en las simulaciones como una alternativa a la partícula real.

El tamaño de las partículas inhaladas determina la región en donde ocurrirá la deposición en los pulmones. La deposición en los pulmones sucede como resultado de la sedimentación, difusión, intercepción e impacto inercial (6). Aquellas partículas con diámetro aerodinámico pequeño penetrarán más allá de la boca y la nariz y se conocen como la fracción fina de partículas (FPF) de un aerosol. Este valor es de $4.7 \mu\text{m}$ (7) y es aquel que penetrará los pulmones. Sin embargo, aquellas de tamaño muy pequeño no tienen la capacidad de afectar ninguna región de los pulmones.

1.1.5 Enfermedades Respiratorias

1.1.5.1 Asma

El asma es una enfermedad crónica de los pulmones que inflama y estrecha las vías respiratorias. El asma causa períodos repetidos de sibilancias (silbidos al respirar), presión en el pecho, dificultad para respirar y tos. Para entender el asma es necesario saber cómo funcionan las vías respiratorias. Las vías respiratorias son tubos que conducen el aire que entra y sale de los pulmones. En las personas que sufren de asma, las vías respiratorias están inflamadas. Esto hace que sean muy sensibles y tiendan a reaccionar fuertemente a la inhalación de ciertas sustancias.

Cuando las vías respiratorias reaccionan, los músculos que las rodean se contraen. Esto las estrecha y hace que llegue menos aire a los pulmones. La hinchazón también puede empeorar y estrechar las vías respiratorias aún más. Las células de las vías respiratorias pueden producir más mucosidad de lo habitual. La mucosidad es un líquido pegajoso y espeso que puede estrechar aún más las vías respiratorias.

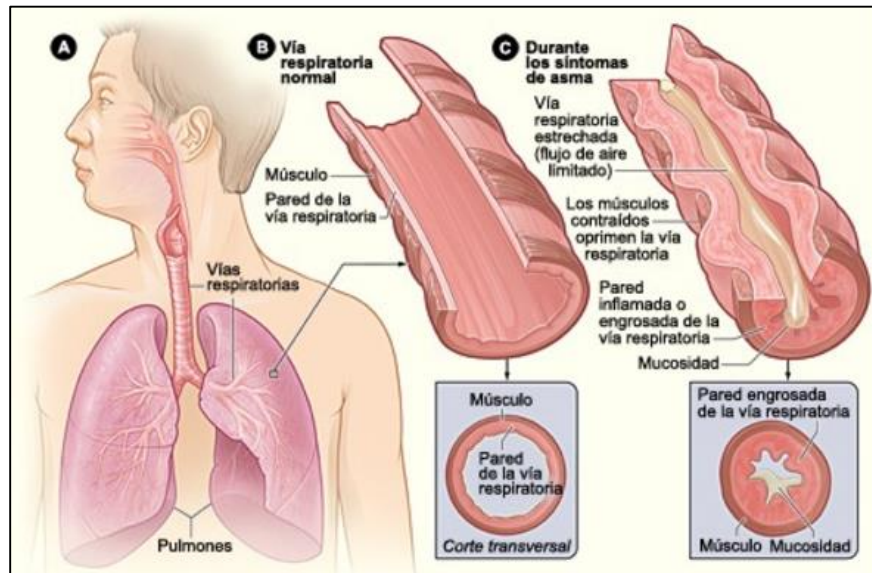


Figura 2: Asma

En el tratamiento del asma se utilizan principalmente dos grupos de medicamentos:

1. Medicinas de control a largo plazo

Se utilizan para prevenir los síntomas en personas con asma de moderada a grave. Las medicinas a largo plazo más eficaces disminuyen la inflamación de las vías respiratorias, lo cual evita que los síntomas se presenten. Estas medicinas no proporcionan un alivio rápido de los síntomas. Los *corticoesteroides inhalados* son las medicinas más utilizadas para el control del asma a largo plazo. Son la alternativa más eficaz para el alivio de la inflamación e hinchazón que hace que las vías respiratorias sean sensibles a la inhalación de ciertas sustancias. (8)

2. Medicinas de alivio rápido

Tiene por objeto interrumpir la crisis mediante medicamentos de acción rápida. Estas medicinas actúan rápidamente para relajar los músculos tensos que rodean las vías respiratorias durante una crisis. Así estas se despejan y dejan pasar el aire.

Los agonistas beta₂ inhalados de acción corta (como el salbutamol o la terbutalina) son la primera alternativa para el alivio rápido. (8)

Inhalación

Las sustancias broncodilatadoras para tratar los síntomas del asma se presentan en dos formatos: para inhalar o para tomar por vía oral en forma de cápsulas o pastillas (comprimidos). Generalmente, se da prioridad a los medicamentos en formato inhalador. En lugar de viajar a través del riego sanguíneo, como cuando se toman pastillas o cápsulas, al inhalar la sustancia, esta llega directamente a los bronquios, que es donde se sitúa el foco inflamatorio. De este modo, el tratamiento es selectivo y los efectos secundarios mínimos.

Además, hay inhaladores con preparados combinados con broncodilatadores y sustancias antiinflamatorias (como el formoterol con budesónida o el salmeterol con fluticasona). Esto beneficia al paciente dado que sólo necesita un aparato inhalador para el tratamiento del asma.

1.1.5.2 Bronquitis

La bronquitis es una infección, generalmente viral, que produce una inflamación en los bronquios. Una manera de tratarla es con medicación, sulfato de salbutamol, a través de inhaladores, con el objetivo de relajar el bronquio que se ha inflamado. Este tratamiento se lleva a cabo con un puff y tiene efecto en un tiempo corto luego de su aplicación. Sin embargo para la bronquitis aguda este tratamiento puede no ser efectivo y el paciente tardará semanas en recuperarse.

1.1.6 Terapia de Inhalación

Con independencia de la edad, la vía inhalatoria se considera de elección para el tratamiento del asma. Algunas ventajas de la terapia de inhalación con respecto a la oral o parenteral son:

- La facilidad de acceso al sistema bronco alveolar. De este modo se ejerce una acción directa y más rápida sobre el órgano diana, es decir los pulmones.
- Se requieren dosis menores de fármaco y por tanto existe menor riesgo de efectos adversos.

Sistemas de Inhalación



Los diferentes sistemas de inhalación se clasifican, según las características físicas del fármaco, en dos grandes grupos:

1. **Inhaladores:** el medicamento se dispersa en forma de aerosol de pequeñas partículas sólidas. Existen distintos tipos:

- Inhalador de cartucho presurizado. (pMDI)
 - Convencional
 - Activado por inspiración
 - Con cámara
 - con mascarilla
 - sin mascarilla
- Inhaladores de polvo seco (DPI)
 - Unidosis
 - Multidosis

2. **Nebulizadores:** generan aerosoles de partículas líquidas en un gas. Existen dos tipos:

- Tipo “Jet” o neumáticos (funcionan por efecto Venturi con aire comprimido u oxígeno). Son los más utilizados.
- Ultrasónicos.

En este trabajo se tendrá en consideración el inhalador de cartucho presurizado con cámara espaciadora como medio de administración del medicamento; es por ello que se describirán en detalle sus características.

1.1.6.1 Inhalador Presurizado (pMDI) con Cámara Espaciadora

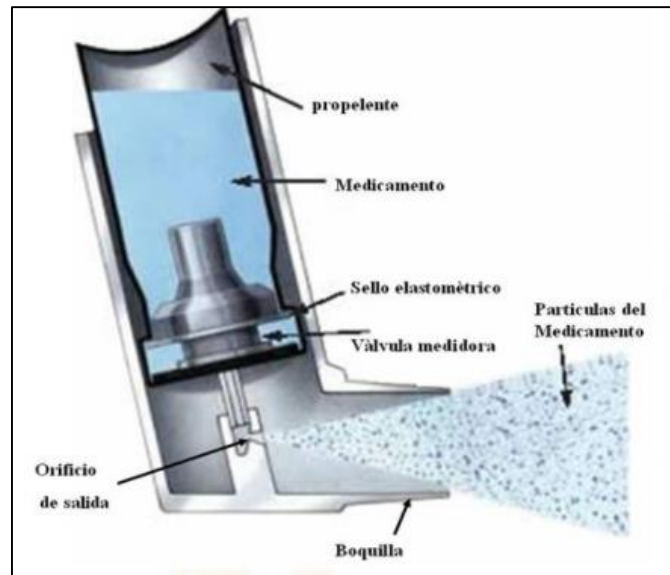


Figura 3: Diagrama de un Inhalador Presurizado (pMDI)

Los pMDIs son inhaladores con dosificación presurizada de un principio activo envasado, que libera una dosis fija de medicamento en cada activación o puff. Están constituidos por tres elementos principales:

1. Un cartucho o dispositivo cilíndrico metálico, que contiene el medicamento activo en solución o suspensión en un gas propelente y a una presión de entre 3 y 4 atmósferas. El gas propelente más empleado era el freón (clorofluorocarbonado CFC). Debido a la liberación de radicales de cloro y la destrucción de la capa de ozono que provocan, el acuerdo internacional del protocolo de Montreal estableció la desaparición, antes del año 2005, de los propelentes que alteran el ozono atmosférico. Esto ha obligado a la introducción de nuevos propelentes como son los hidrofluoroalcanos. Estos últimos están libres de cloro, su temperatura de salida del MDI es mayor, la velocidad es inferior y en cuanto al sabor y sensación tras su administración su percepción es diferente.

2. La válvula dosificadora o medidora, pieza clave de este sistema inhalatorio, que permite liberar en cada pulsación una dosis controlada y reproducible del fármaco micronizado.
3. Envase externo de plástico en el que se encaja el cartucho. La presión ejercida sobre el cartucho acciona la válvula que permite la salida del aerosol a través de un orificio. (10)

Al accionarse el puff se libera una dosis de medicamento, generalmente, de 100 o 200 μg , la cual atraviesa un pequeño orificio. Las características geométricas de este orificio determinarán el *tamaño de las partículas liberadas*, lo cual establecerá la cantidad de medicación que llegará a los pulmones; como se discutió en la sección 1.1.4.

Asimismo, el tamaño del orificio determina el *ángulo del spray*, aspecto importante para la eficacia del inhalador dado que este ángulo afectará la distribución de deposición de partículas en el trayecto previo a alcanzar los pulmones.

A causa del punto de ebullición del propelente y la caída de presión cuando éste se libera del cartucho, el propelente se evapora casi inmediatamente luego de la actuación del puff. Esto deja solamente la medicación para ser inhalada, la cual sale expulsada con una *velocidad* aproximada de 60 m/s. (11)

Limitaciones de los pMDIs

Los pMDIs son dispositivos ligeros, fácil de transportar y económicos pero no son totalmente eficientes y tiene ciertas características que dificultan su uso para algunos pacientes. Tan sólo un 10% de la medicación administrada alcanza los pulmones cuando se utiliza solamente el pMDI. (12)

Si bien el incorrecto uso de los inhaladores por parte de los pacientes es una de las causas principales de la baja eficacia de estos dispositivos; existen factores adicionales que obstaculizan el ingreso de la medicación a los pulmones.

Incluso cuando se utiliza correctamente un pMDI, la *alta velocidad de salida* del aerosol depositará una gran parte de la medicación dentro de la boca y el tracto orofaríngeo. Esto significa que la medicación es tragada por el paciente en lugar de ser inspirada.

Otro problema que presentan los inhaladores presurizados es el *efecto “Frío-Freón”*, que resulta del bajo punto de ebullición del propelente. HFA-134^a y otros propelentes enfrían la medicación durante su evaporación hasta una temperatura de -17°C. (13) Cuando la columna de frío impacta la garganta del paciente produce un efecto de congelamiento que dificulta la correcta inhalación del fármaco. Este efecto usualmente lo sufren los niños o adultos mayores que no están familiarizados con el uso de estos dispositivos.

Además, los niños y pacientes geriátricos presentan dificultades para utilizar correctamente los pMDI debido al requerimiento de *sincronización pulsación-inspiración*. Sin una inmediata inhalación, toda la medicación se depositará dentro de la boca resultando en un tratamiento inefectivo.

A causa de estas limitaciones para los niños menores a los 8 años y para pacientes adultos mayores es altamente recomendado el uso de un dispositivo espaciador; principalmente en un ataque de asma cuando el control de la respiración resulta difícil.

Cámaras Espaciadoras



Figura 4: pMDI con cámara espaciadora.

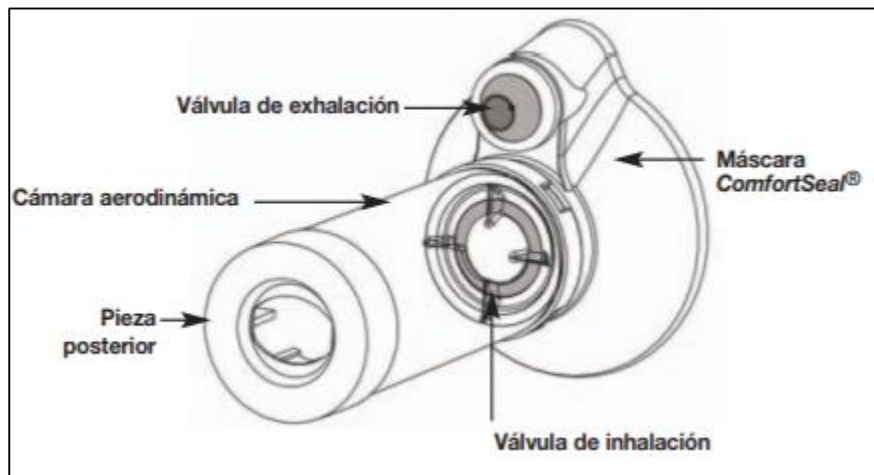


Figura 5: Partes de una Cámara Espaciadora. Ejemplo AeroChamber Plus

Las cámaras espaciadoras son dispositivos que se intercalan entre el MDI y la boca del paciente para simplificar la técnica de inhalación y mejorar su eficiencia. Suelen tener una o dos válvulas unidireccionales, permiten que las partículas del aerosol queden en suspensión en el interior de la cámara y puedan ser inhaladas sin necesidad de coordinar el disparo con la maniobra de inspiración. Además, retienen las partículas grandes del fármaco que se depositarían en la orofaringe, disminuyendo así la absorción oral y gastrointestinal, su disponibilidad sistémica y consecuentemente los efectos secundarios locales y sistémicos.

Clásicamente se consideraba que 9-10 respiraciones a volumen corriente (observando el movimiento de la válvula), era el número necesario para inhalar el fármaco en niños pequeños. Recientemente se ha comprobado que no existen diferencias en la inhalación de salbutamol en niños de 2-6 años realizando 2 ó 9 respiraciones con cámara de pequeño tamaño (Aerochamber®). Cuando se utilizó una cámara de mayor tamaño (Volumatic®) con la misma técnica, respirando a volumen corriente, la inhalación del fármaco fue significativamente menor con 2, pero no hubo diferencias entre 3 y 9 respiraciones. Es evidente que el volumen inhalado en estos niños usando cámara espaciadora es mayor de lo esperado y por tanto 2-3 respiraciones con cámaras pequeñas ó 3-4 con las grandes, puede ser suficiente. (14)

El flujo de medicamento es afectado por una extensión del área en su trayecto del inhalador hacia la cámara, lo que genera una disminución notable de la velocidad con que viajan las partículas. Al reducirse la velocidad de las partículas habrá menor depósito de medicamento sobre la boca y menor impacto en el tracto orofaríngeo.

La longitud de la cámara entre 14-28 cm es idónea para generar una distribución óptima de partículas (DMMA entre 1-5 μm). Ver Sección 1.1.4

Ventajas del pMDI con cámara espaciadora

- No precisan coordinación entre pulsación/inhalación debida la presencia de la válvula inhalatoria.
- Al disminuir la velocidad del flujo y el tamaño de las partículas, el depósito pulmonar aumenta.
- Disminuye el depósito orofaríngeo, ya que las partículas de mayor tamaño sedimentan en la cámara. Con ello, se reduce la posibilidad de efectos secundarios locales (candidiasis tras el uso de corticoides inhalados).

Inconvenientes de las cámaras espaciadoras

El material de la cámara espaciadora es un factor importante en el diseño de un dispositivo eficiente, debido a que determinará la presencia o ausencia del *efecto electrostático*.

La carga aerostática de la cámara es esa cualidad, por la cual el plástico de la misma tiende a atraer las partículas del fármaco hacia sus paredes, depositándose en ellas y disminuyendo la cantidad del fármaco circulante en el aire, afectando notablemente al depósito pulmonar del fármaco. En las cámaras espaciadoras de plástico, el fármaco en suspensión en el aire tienen una vida media de unos 9 segundos, frente a los 30 segundos de las cámaras metálicas (Nebuchamber).

Se ha comprobado que en una cámara espaciadora de plástico (con carga electrostática) si se vaporiza fluticasona, sólo se obtiene alrededor del 10 % de la dosis nominal con la primera vaporización. Con las sucesivas repeticiones la salida del fármaco aumenta progresivamente. Con una cámara espaciadora sin carga electrostática, la dosis es más elevada y constante. (15)

Otro inconveniente de las diversas cámaras espaciadoras es su *incompatibilidad* con los dispositivos MDI. Actualmente, las cámaras de la marca AeroChamber y Philips Optichamber son unas de las pocas adaptables a los inhaladores disponibles en el mercado.

1.2 Marco Teórico-Dinámica de Fluidos

La teoría matemática de la dinámica de los fluidos comienza en el siglo XVII con el trabajo de Isaac Newton, quien fue el primero en aplicar sus leyes de la mecánica a los movimientos de los flujos. Más tarde Leonhard Euler escribió por primera vez (1755) las ecuaciones diferenciales que rigen el movimiento de un fluido ideal, es decir, en ausencia de disipación debido a la interacción entre moléculas. Y finalmente C. Navier (1822) (15) e, independientemente, G. Stokes (1845) (16) introdujeron en el modelo el termino de viscosidad y llegaron a las ecuaciones que hoy denominamos “Navier-Stokes”.

Consideramos que el fluido ocupa un dominio $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ o \mathbb{R}^3 y asumimos la hipótesis del continuo que dice que en cada punto de este dominio hay fluido. A cada tiempo t las partículas del fluido tienen una correspondencia biyectiva con las coordenadas cartesianas $X=(x, y, z) \in \Omega$. Caracterizamos el fluido por las siguientes funciones:

- **Campo de velocidades** $U(X,t) = (u(X,t); v(X,t); w(X,t))$, que determina la velocidad que tiene una partícula en cada punto $X \in \Omega$ del dominio y en cada tiempo $t \in \mathbb{R}^+$.
- **Las presiones**, $p = p(X,t)$, en el seno del fluido
- **La densidad**, $\rho = \rho(X,t)$, del fluido

Las ecuaciones de Navier-Stokes pretenden modelar la evolución de estas cantidades a partir de la segunda ley de Newton, que asocia la aceleración de las partículas con las fuerzas que actúan sobre ellas (las variaciones espaciales de la presión, las fuerzas de rozamiento entre las moléculas, viscosidad, y las posibles fuerzas externas como la gravitatoria), y con la ley de conservación de masa. Para llegar a ellas hay dos formas de interpretar el fluido; una es fijar un punto del dominio y medir sus características en ese punto (la versión Euleriana) o calcular la variación de sus características a lo largo de la trayectoria de la partícula (la versión Lagrangiana).

Para flujos tridimensionales no estacionarios se definen las ecuaciones de Navier Stokes (17):

Conservación de Masa (Continuidad)

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial(\rho u)}{\partial x} + \frac{\partial(\rho v)}{\partial y} + \frac{\partial(\rho w)}{\partial z} = 0$$

Conservación de la Cantidad de Movimiento (2da Ley de Newton)

$$\frac{\partial(\rho u_i)}{\partial t} + \frac{\partial(\rho u u_i)}{\partial x} + \frac{\partial(\rho v u_i)}{\partial y} + \frac{\partial(\rho w u_i)}{\partial z} = -\frac{\partial p}{\partial x_i} + \frac{1}{Re} \left(\frac{\partial \tau_{xx_i}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{yx_i}}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{zx_i}}{\partial z} \right)$$

$$i = 1, 2, 3$$



$$u_1 = u ; u_2 = v ; u_3 = w$$

$$x_1 = x ; x_2 = y ; x_3 = z$$

Se tendrán tres ecuaciones correspondientes a cada dirección del espacio tridimensional.

Conservación de la Energía

$$\begin{aligned} \frac{\partial(E_T)}{\partial t} + \frac{\partial(uE_T)}{\partial x} + \frac{\partial(vE_T)}{\partial y} + \frac{\partial(wE_T)}{\partial z} \\ = -\frac{\partial(\rho u)}{\partial x} - \frac{\partial(\rho v)}{\partial y} - \frac{\partial(\rho w)}{\partial z} \\ + \frac{1}{Re} \left(\frac{\partial(u\tau_{xx} + v\tau_{xy} + w\tau_{xz})}{\partial x} + \frac{\partial(u\tau_{xy} + v\tau_{yy} + w\tau_{yz})}{\partial y} + \frac{\partial(u\tau_{xz} + v\tau_{zy} + w\tau_{zz})}{\partial z} \right) \\ - \frac{1}{Re * Pr} \left(\frac{\partial q_x}{\partial x} + \frac{\partial q_y}{\partial y} + \frac{\partial q_z}{\partial z} \right) \end{aligned}$$

Siendo:

- τ_{ij} Tensor de Tensiones ($i= 1,2,3 ; j=1,2,3$)
- E_T : Energía Total
- Re : Número de Reynolds
- Pr : Número de Prandtl
- q : componentes de Transferencia de calor.

Estas ecuaciones de conservación pueden ser representadas de la siguiente forma genérica en cuatro términos: el término de tiempo, el término convectivo, el término difusivo y el término fuente. (Teorema de Transporte de Reynolds)

$$\underbrace{\frac{\partial(\rho\phi)}{\partial t}}_{\text{Transitorio}} + \underbrace{\nabla \cdot (\rho\mathbf{U}\phi)}_{\text{Convectivo}} = \underbrace{\nabla \cdot (\Gamma_\phi \nabla \phi)}_{\text{Difusivo}} + \underbrace{S}_{\text{Fuente}} \quad (I)$$

Para representar diferentes ecuaciones de conservación se alteran sólo tres componentes de la ecuación: la variable ϕ , el coeficiente de difusión Γ , y la fuente S .

A pesar de ser ampliamente utilizada para aplicaciones de dinámica de fluidos, se puede afirmar que hasta el momento no existe solución analítica de la misma. De esa forma, es necesario resolverla por medio de algún *método de discretización*.

Los métodos de discretización más difundidos son el método de las diferencias finitas, el método de los elementos finitos y el método de los *volúmenes finitos*, siendo este último el más utilizado en Dinámica de Fluidos Computacional. Al hacer uso de estos métodos, se intercambia el dominio continuo por un dominio discreto, donde un conjunto de volúmenes de control es utilizado para representar el dominio original. La forma algebraica de la ecuación presentada anteriormente es resuelta en cada uno de los volúmenes de control, generando un sistema de ecuaciones que debe ser resuelto numéricamente. Esas ecuaciones son resueltas con el apoyo de softwares de Fluidodinámica Computacional, los cuales poseen capacidad para solucionar rápidamente y con precisión los más diversos problemas.

1.2.1 Introducción a la Mecánica de Fluidos Computacional (CFD)

Como se mencionó previamente, la Mecánica de Fluidos Computacional (CFD) es la ciencia encargada de hallar una solución numérica de las ecuaciones que gobiernan el movimiento de fluidos en un dominio espacial y temporal.

A continuación se describen cada una de las etapas de procesamiento que serán atendidas durante el proceso de simulación fluidodinámica del problema presentado.

PREPROCESAMIENTO

1. Definir los Objetivos de la Simulación

- ❖ Introducir los datos de salida de los análisis y modelos físicos necesarios
- ❖ Realizar posibles simplificaciones
- ❖ Evaluar las condiciones de borde

2. Generar el Modelo CAD

- ❖ Creación de la geometría en un software CAD
- ❖ Limpiar la geometría



- ❖ Retirar el volumen negativo, manteniendo solamente el volumen de control que va a ser simulado.
3. *Creación de la Malla Computacional*
- ❖ Determinar qué tipos de elementos y el nivel de calidad de malla.
 - ❖ Realizar un estudio de convergencia de malla.
4. *Configuración de la Simulación*
- ❖ Definir los materiales que constituyen el fluido estudiado y sus propiedades.
 - ❖ Seleccionar los modelos físicos y condiciones de borde
 - ❖ Realizar la configuración de las opciones del solver.

PROCESAMIENTO

5. *Cálculo de la Solución*
- ❖ Evaluar la convergencia de la solución, el buen comportamiento del proceso iterativo a través de diagramas de residuos.

POSTPROCESAMIENTO

6. *Análisis de los Resultados*
- ❖ Obtener los resultados y extraer tablas, animaciones, imágenes, gráficos, etc.

1.2.2 Planteo del Problema

El problema fluidodinámico estudiado presenta los siguientes puntos principales:

- Inyección de Partículas de Salbutamol
 - Alta Velocidad de Inyección.
 - Inyección con un ángulo predeterminado.
 - Densidad de Partículas Constante.
 - Distribución de diámetro de partículas variable.
- Dominio Multifásico
 - Aire como gas ideal + Salbutamol
- Condiciones de Borde (2 casos)

- Ciclo Inspiración + Espiración de acuerdo al volumen corriente de cada caso (Adulto o Niño)
 - *Inspiración*: flujo másico de entrada + presión negativa (de aspiración) en la salida.
 - *Espiración*: flujo másico en la entrada nulo + presión relativa igual a cero en la salida.

En resumen, el problema incluye una inyección de partículas con una determinada densidad a alta velocidad dentro de una cámara que contiene aire, por lo tanto se trabaja con un *dominio multifásico turbulento*. Es por ello que se presenta el marco teórico del modelo de turbulencia y del modelo de inyección de partículas utilizado.

1.2.3 Modelo de Turbulencia tipo RANS

En un flujo turbulento, debido a la fluctuación de la presión y velocidad, las variables presentes en las ecuaciones de Navier-Stokes varían rápida y aleatoriamente en función de la posición y del tiempo. Por eso es necesario introducir algún tipo de *descripción estadística* de los flujos turbulentos. Esta descripción la realizó Osborne Reynolds en 1895 al reescribir las ecuaciones de Navier-Stokes en términos de las medias temporales de las diversas variables fluctuantes. Desde entonces una rama de la mecánica de fluidos ha tratado sobre el modelado y solución de estas ecuaciones. La metodología se basa en la descomposición de las variables de flujo en su valor medio más una componente de fluctuación.

$$U_i = \bar{U}_i + U_i' \qquad p = \bar{p} + p'$$

Donde los valores medios se denotan con una barra sobre la variable y los fluctuantes por la prima.

Los modelos de turbulencia tipo RANS (Reynolds Averaged Navier Stokes) se basan en la presunción de que existe una analogía entre la acción de los esfuerzos viscosos y los esfuerzos de Reynolds en el flujo. En la ley de la viscosidad de

Newton el esfuerzo viscoso es proporcional a la tasa de deformación de los elementos del fluido, que para un flujo incompresible se escribe como:

$$\tau_{ij} = \mu e_{ij} = \mu \left(\frac{\partial u_j}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right)$$

Experimentalmente se observa que la turbulencia decae a menos que exista un esfuerzo cortante en un flujo incompresible isotérmico. Por otra parte, se encuentra que el esfuerzo turbulento aumenta conforme aumenta la tasa de la deformación. Boussinesq en 1877 propuso la hipótesis de viscosidad turbulenta que es matemáticamente análoga a la relación anterior de Newton, donde los esfuerzos de Reynolds se pueden asociar a las tasas de deformación.

$$\tau_{ij} = -\rho \overline{u'_i u'_j} = \rho \nu_t \left(\frac{\partial \overline{u_j}}{\partial x_j} + \frac{\partial \overline{u_j}}{\partial x_i} \right)$$

Ésta ecuación muestra que el momento del transporte turbulento es proporcional a los gradientes de velocidad del flujo. Aquí ν_t es la viscosidad turbulenta (o también llamada viscosidad de Eddy). (18)

1.2.3.1 Modelo de Turbulencia k- ω SST

SST o k- ω SST (Shear Stress Transport) es un modelo RANS de dos ecuaciones Eddy viscosity, introducido por Menter en 1994 (19), que permite combinar dos formulaciones para el problema. El modelo k- ω resuelve con buena aproximación la subcapa viscosa en las partes internas de la capa límite y para la corriente libre se cambia a un comportamiento k- ϵ ; lo cual evita el problema común del modelo k- ω el cual es muy sensible a las propiedades turbulentas en la corriente libre de entrada.

Esto doble formulación se logra convirtiendo el modelo k- ϵ a una formulación k- ω por medio de una función de mezcla (F1), la cual activa el k- ω cerca de las paredes y el k- ϵ en la corriente libre.

El modelo de dos ecuaciones es el siguiente:

$$\frac{\partial k}{\partial t} + U_j \frac{\partial k}{\partial x_j} = P_k - \beta^* k \omega + \frac{\partial}{\partial x_j} \left[(\nu + \sigma_k \nu_T) \frac{\partial k}{\partial x_j} \right] \longrightarrow \text{Energía Cinética Turbulenta}$$

$$\frac{\partial \omega}{\partial t} + U_j \frac{\partial \omega}{\partial x_j} = \alpha S^2 - \beta \omega^2 + \frac{\partial}{\partial x_j} \left[(\nu + \sigma_\omega \nu_T) \frac{\partial \omega}{\partial x_j} \right] + 2(1 - F_1) \sigma_{\omega 2} \frac{1}{\omega} \frac{\partial k}{\partial x_i} \frac{\partial \omega}{\partial x_i}$$

└─► Disipación de la Energía Cinética Turbulenta

Función de Mezcla (F1): toma un valor igual a 1 dentro de la capa límite, y 0 en la corriente libre.

$$F_1 = \tanh \left\{ \left\{ \min \left[\max \left(\frac{\sqrt{k}}{\beta^* \omega y}, \frac{500\nu}{y^2 \omega} \right), \frac{4\sigma_{\omega 2} k}{CD_{k\omega} y^2} \right] \right\}^4 \right\}$$

Viscosidad Turbulenta o Viscosidad de Eddy (ν_T)

$$\nu_T = \frac{a_1 k}{\max(a_1 \omega, SF_2)}$$

Función de Mezcla 2 (F2)

$$F_2 = \tanh \left[\left[\max \left(\frac{2\sqrt{k}}{\beta^* \omega y}, \frac{500\nu}{y^2 \omega} \right) \right]^2 \right]$$

$CD_{k\omega}$

$$CD_{k\omega} = \max \left(2\rho\sigma_{\omega 2} \frac{1}{\omega} \frac{\partial k}{\partial x_i} \frac{\partial \omega}{\partial x_i}, 10^{-10} \right)$$

Production Limiter (P_k): evita el problema del exceso de generación de turbulencia en los alrededores de las regiones de estancamiento mediante la formulación de límites para el término de producción de las ecuaciones de turbulencia.

$$P_k = \min \left(\tau_{ij} \frac{\partial U_i}{\partial x_j}, 10\beta^* k \omega \right)$$

Coefficientes constantes



$$\alpha_1 = \frac{5}{9}, \alpha_2 = 0.44$$

$$\beta_1 = \frac{3}{40}, \beta_2 = 0.0828$$

$$\beta^* = \frac{9}{100}$$

$$\sigma_{k1} = 0.85, \sigma_{k2} = 1$$

$$\sigma_{\omega1} = 0.5, \sigma_{\omega2} = 0.856$$

En la región de la subcapa laminar ($Y^+ < 5$), las fuerzas inerciales son menos dominantes y el flujo presenta características laminares, lo que se conoce como la región de bajo Reynolds. Modelos de Turbulencia de bajo Reynolds, como el SST, requieren una malla apropiada para resolver esta zona con precisión; es por eso que se recomienda tener los elementos de la pared con una altura mínima adecuada de manera que los valores de Y^+ (Distancia a la Pared adimensional) sean cercanos a 5; siendo 1 un valor óptimo.

1.2.4 Modelo de Inyección de Partículas

El modelado del transporte y deposición de partículas de droga o fármaco se puede realizar mediante un enfoque Euleriano o un enfoque Lagrangiano.

En el enfoque Euleriano, la fase droga se considera como un continuo y las ecuaciones de transporte para la conservación de masa y de momento se tienen en cuenta tanto para el fluido como para las partículas.

El *enfoque Lagrangiano* trata a la fase de fluido como un continuo y a la fase droga como elementos individuales de partículas. Resolver las ecuaciones de movimiento para estos elementos permite simular la trayectoria de las partículas a lo largo de la fase de fluido. (20)

Este enfoque, debido a su capacidad para tratar la inercia de partículas y la interacción de las mismas con las paredes; es actualmente el modelo más utilizado para la simulación de inhaladores en aerosol y cámaras espaciadoras; y es el enfoque que se utiliza en este trabajo.

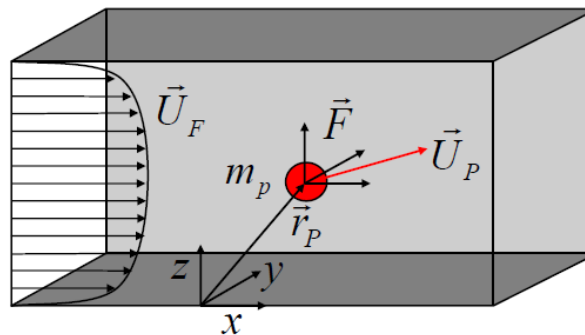
Para determinar la trayectoria de las partículas en el enfoque Lagrangiano, las ecuaciones de movimiento que describen la influencia de las fuerzas ejercidas sobre las partículas deben ser resueltas. La *resistencia viscosa* es la principal fuerza ejercida sobre partículas de tamaño micrométricas, teniendo en cuenta que la densidad de las partículas (ρ_p) es mucho mayor a la densidad del fluido (ρ_f) en los alrededores. (21)

Las ecuaciones que describen la trayectoria de las partículas son las siguientes:

$$\frac{d\vec{r}_P}{dx} = \vec{U}_P \quad \text{Traslación de Partículas}$$

$$m_p \frac{d\vec{U}_P}{dx} = \sum \vec{F} \quad \text{Balance de Fuerzas}$$

$$\sum \vec{F} = \vec{F}_D + \vec{F}_B + \vec{F}_R + \vec{F}_V + \vec{F}_P + \vec{F}_H$$



Donde:

Fuerza	Ecuación
Resistencia	$\vec{F}_D \propto C_D A_F \vec{U}_P - \vec{U}_F (\vec{U}_P - \vec{U}_F)$
Gravedad	$\vec{F}_B \propto (\rho_p - \rho_c) \vec{g}$
Rotación	$\vec{F}_R \propto 2\vec{\Omega} \times \vec{U}_P \rho_p - \vec{\Omega} \times \vec{\Omega} \times \vec{r}_P \rho_p$
Masa Virtual (Inercia)	$\vec{F}_V \propto \frac{1}{2} M_F (d\vec{U}_F/dt - d\vec{U}_P/dt)$

Gradiente de
Presión
Basset

$$\vec{F}_P \propto M_F d\vec{U}_F/dt = M_F \rho_F \nabla p$$

$$\vec{F}_H \propto \text{Historia de la Aceleración}$$

Tabla 2: Fuerzas actuantes sobre partículas. Modelo Lagrangiano

En este caso sólo se tiene en cuenta la fuerza de resistencia, la cual se caracteriza con el modelo más utilizado para la inyección de partículas de Schiller-Naumann.

Esta ley de resistencia contempla la siguiente ecuación para la fuerza:

$$\vec{F}_D = \frac{1}{2} \rho S C_D |\vec{U}_S| \vec{U}_S$$

$$S = \frac{\pi d^2}{4} \rightarrow \text{Área proyectada de partícula}$$

$$C_D = \frac{24}{Re} (1 + 0.15 Re_p^{0.687}) \rightarrow \text{Coeficiente de Resistencia}$$

$$Re_p = \frac{d_p |\vec{U}_S|}{\nu_F} \rightarrow \text{Número de Reynolds de las partículas}$$

$$\vec{U}_S = \vec{U}_F - \vec{U}_P \text{ Velocidad de Deslizamiento}$$

$$\vec{U}_F \rightarrow \text{Velocidad de la corriente libre}$$

$$\vec{U}_P \rightarrow \text{Velocidad de las partículas}$$

$$\nu_F \rightarrow \text{Viscosidad cinemática del fluido}$$

1.3 Marco Referencial

La Dinámica De Fluidos Computacional (CFD) se utiliza ampliamente en muchas ramas de la ciencia y la ingeniería en el análisis del movimiento de fluidos. CFD proporciona un herramienta de gran valor para la investigación de una extensa variedad de temas que van desde el diseño de aeronaves hasta los sistemas climáticos de la Tierra. Los dispositivos de administración de fármacos en aerosol, junto con las cámaras espaciadoras, no son la excepción. Actualmente, CFD es una de las herramientas más utilizadas para el diseño de estos dispositivos.

A continuación se realizará un breve resumen de distintos estudios realizados con la herramienta CFD sobre el uso de dispositivos espaciadores como un método para la terapia de inhalación.

El estudio realizado por Kleinstreuer (22) ha demostrado el efecto del uso de espaciadores sobre las tasas de deposición de los pMDIs. La inserción de un espaciador entre el modelo pMDI y la vía aérea superior proporciona una expansión repentina en el volumen que disminuye la velocidad del flujo y aumenta el tiempo de residencia y la evaporación de las gotas. La reducción en la velocidad y el tamaño de las microgotas de medicamento produjo una disminución de la deposición en la cavidad oral al mismo tiempo que aumentó la cantidad de fármaco depositados en los pulmones. La eficacia de los inhaladores, tanto del HFA como el CFC, se vio incrementada con el uso de los espaciadores. En la siguiente figura se puede observar la diferencia en las tasas de deposición para el HFA-pMDI.

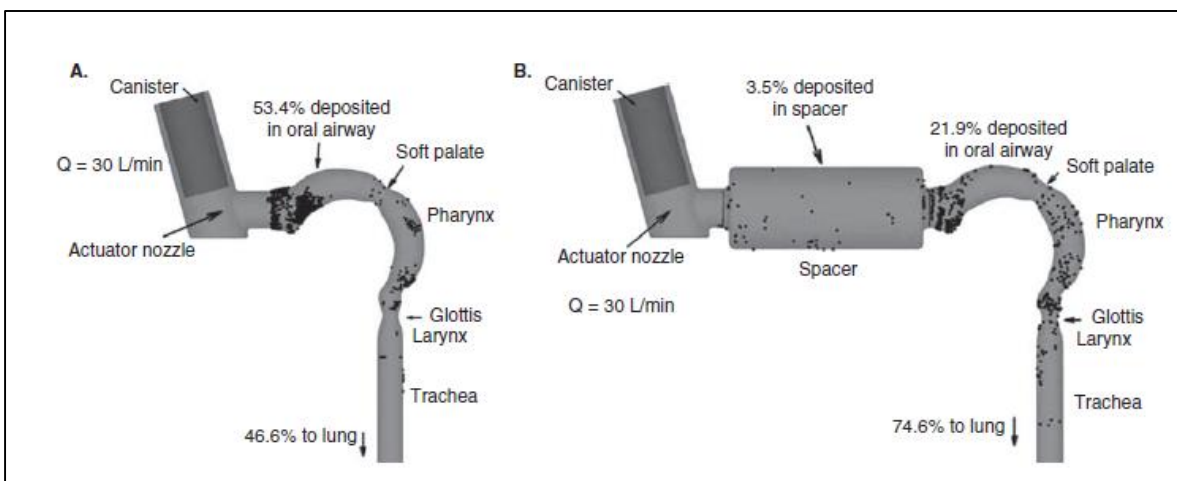


Figura 6: Simulación de la deposición de gotas en el tracto respiratorio para un HFA-pMDI (A) y un HFA-pMDI con cámara espaciadora (B). (22)

Se puede observar un notable aumento (28%) de fármaco que alcanza los pulmones con el uso del dispositivo espaciador.

Si bien las simulaciones realizadas por Kleinstreuer demostraron que el uso del dispositivo espaciador aumentaba la deposición pulmonar considerablemente, Leach y Colice (23) observaron en estudios realizados *in vivo* que la deposición pulmonar se veía relativamente inalterada con el uso de pMDIs tanto de aerosoles

de partículas pequeñas (HFA) como de aerosoles de partículas grandes (CFC). A pesar de esta discrepancia entre ambos estudios; la tendencia de la disminución de la deposición orofaríngea con el uso de un espaciador fue notable tanto para el estudio *in vivo* de Leach y Colice como para el estudio *in silico* de Kleinstreuer. Esta disminución también fue observada por el estudio *in vitro* realizado por Cheng. (24)

Los efectos de las características geométricas de los espaciadores sobre la deposición de medicamento son analizados en el estudio realizado por Oliveira (25); el cual utilizó CFD para optimizar el diseño de la cámara espaciadora Volumatic y mejorar las tasas de deposición. Se propuso analizar modificaciones en la cámara aerodinámica del espaciador y la válvula inhalatoria que puedan reducir las grandes zonas de recirculación que se observan en el dispositivo espaciador de la marca Volumatic. Se combinaron distintas geometrías de cámara aerodinámica + válvula inhalatoria y se realizaron las correspondientes simulaciones fluidodinámicas. Se pudieron observar notables mejoras en la versión más óptima del espaciador; se redujeron las zonas de recirculación y la deposición de partículas dentro de la cámara.

2 HIPÓTESIS

La hipótesis que se plantea en el presente trabajo es:

- La geometría helicoidal del diseño modificado de cámara espaciadora “SwirlChamber” induce un movimiento de rotación en el flujo cuando el paciente inspira que produce una mejora en la eficacia de inhalación del dispositivo.

3 OBJETIVOS

Objetivo General

Verificar el efecto de rotación axial generado por la geometría helicoidal de la cámara “SwirlChamber” y analizar el porcentaje de medicamento que inspira el paciente con respecto a la dosis inyectada (eficacia de inhalación) en comparación con la cámara AeroChamber Plus.



Objetivos Específicos

- I. Simular el comportamiento del fluido dentro de las distintas cámaras espaciadoras teniendo en cuenta dos principales condiciones de inspiración:
 1. Un adulto promedio.
 2. Un niño promedio.
- II. Verificar la eficacia de ambos dispositivos a través de los resultados numéricos.

4 ALCANCE

En este modelo no se analiza el comportamiento del fluido en el tracto orofaríngeo, solo se tiene en cuenta la trayectoria desde la inyección hasta la longitud total de las cámaras espaciadoras, es decir hasta su inspiración. Además no se considera el efecto electrostático mencionado previamente.

Debido a esto, el presente informe presenta resultados meramente cualitativos. Los resultados numéricos permitirán obtener información sobre la diferencia de eficacia entre las cámaras pediátricas analizadas dentro de un determinado marco contextual, tanto de las condiciones de inhalación del paciente como de las características del spray utilizado.

5 METODOLOGÍA

La metodología propuesta involucra las siguientes etapas:

1. Búsqueda bibliográfica para determinar los perfiles de inhalación de niños y adultos, dosis de medicación, tamaño de gotas producidas por inhaladores y características técnicas de las aerocámaras, en especial para uso pediátrico.
2. Definición matemática de curvas de inhalación características de niños y adultos a partir de datos experimentales publicados en la literatura.
3. Caracterización experimental mediante filmaciones con cámara de alta velocidad de la geometría y velocidad de inyección de partículas de un

dosificador de medicación para inhalación (“puff”), con una medicación de uso extendido para el asma infantil.

4. Estudio teórico de los distintos modelos para la simulación por CFD de inyección de líquido en aire, selección del más adecuado para el problema, y definición de los parámetros de la inyección en función de los datos hallados para pulverizadores de medicación, y de las visualizaciones de sprays de un “puff”.
5. Relevamiento geométrico y confección del CAD de aerocámaras disponibles en el mercado. Generación de CAD de diseños alternativos.
6. Confección y configuración de distintos modelos para su cómputo con el software ANSYS-CFX.
7. Análisis de los resultados y conclusiones.

Los recursos informáticos utilizados en las distintas etapas del presente trabajo se mencionan a continuación:

1. Generación de la Geometría

- *Software Utilizado:* SOLIDWORKS 2014

2. Definición del Dominio de Fluido

- *Software Utilizado:* ANSYS SPACECLAIM 18.0

3. Generación de la Malla

- *Software Utilizado:* ANSYS MESHING 18.0

4. Configuración y Resolución del Problema

- *Software Utilizado:* ANSYS CFX 18.0

5. Obtención de Resultados

- *Software Utilizados:* ANSYS POST 18.0 y Microsoft Excel 2013.

6 Trabajos Preliminares

El modelo final del trabajo que se presenta en este informe es un resultado de distintas pruebas realizadas con anterioridad. A continuación se describen brevemente algunas de ellas:

PRUEBA I



En el intento inicial el objetivo fue construir un modelo de inyección de partículas y visualizar los resultados que devolvía el programa. Las características generales del mismo fueron:

- Se utilizó un modelo de partículas DPM en Ansys Fluent
- Modelo estacionario
- Flujo Inspiratorio Constante (Sólo para adultos)
- Características de Spray aproximadas por video experimental en alta velocidad
- No se realizó un modelo de válvula inhalatoria.

PRUEBA II

Luego de obtener los resultados de la Prueba I y observar que los resultados no modelaban de manera aproximada la situación real de la inyección y la inhalación de medicamento, se realizaron las siguientes modificaciones:

- Se obtuvieron datos de bibliografía sobre las características del spray de salbutamol.
- Se corrió un modelo no estacionario y se definió el tiempo de duración de la inyección de medicamento.
- La inspiración y la inyección comenzaban al inicio de la simulación.
- Se adicionó el caso de flujo constante de un niño.

PRUEBA III

Luego de obtener los resultados de la Prueba II y observar que si bien los resultados describían de manera aproximada la inyección de medicación no se lograba reflejar la inhalación de medicamento, dado que el flujo de partículas casi no se veía afectado por la geometría de las cámaras y no se alojaban partículas en las paredes de las mismas. Por ello se decidió realizar las siguientes modificaciones:

- Se utilizó un modelo de partículas Lagrangeano en CFX que permite obtener la trayectoria de partículas a lo largo de la fase de fluido.
- Se incorporó perfiles de inhalación tanto del caso adultos como del caso niños mediante el uso de Expresiones CEL, herramienta provista por ANSYS CFX.

PRUEBA FINAL

Finalmente se definió la prueba final considerando simular de forma más precisa la situación real de la terapia inhalatoria mediante inhalador presurizado con cámara espaciadora. Para ello se agregaron las siguientes características al modelo descrito en la prueba III:

- Se incorporó un modelo de válvula inhalatoria.
- Se dividió el tiempo total de simulación en dos períodos: Período de Inyección y Período inhalatorio.

A continuación se describen en detalle las características del modelo final que se utilizó en el proceso de simulación por CFD.

7 DESARROLLO

7.1 Geometría

Para el modelado de la geometría en 3D se utilizó el software SOLIDWORKS 2014. Se realizaron los croquis de las cámaras pediátricas teniendo en cuenta las medidas reales de las mismas. Se utilizó un calibre para realizar las medidas en taller.

La diferencia entre los diseños se observa en la geometría de la cámara aerodinámica donde quedan suspendidas las partículas de medicamento durante la inspiración. En las Figuras 7 y 8 se pueden observar ambos diseños. Sin embargo, el pasaje de la cámara hacia la máscara, donde se encuentra la válvula inhalatoria, presenta las mismas características geométricas para ambas cámaras. Asimismo, el modelo de la válvula inhalatoria es idéntico para ambos dispositivos y se muestra a continuación.

Válvula Inhalatoria

La válvula inhalatoria es de un material elástico, que permite el pasaje de las partículas de medicamento desde la cámara hacia la máscara cuando el paciente se encuentra inhalando elevándose y dejando un espacio pequeño entre la geometría del pasaje y la válvula.

Cuando el paciente está exhalando la válvula se cierra evitando el desperdicio de fármaco.

Con el objetivo de simplificar el problema, se realiza un modelo de la válvula inhalatoria con características de material no elástico. Para ello se realiza una geometría de tipo cono, que simula el espacio libre que se produce cuando se eleva la válvula y deja pasar el medicamento. Esto se pone en conjunto con la definición de una determinada condición de borde para esa región de la geometría. Se define que en los primeros 0.5 segundos iniciales de simulación la válvula permanece cerrada, esto se modela definiendo una condición de flujo másico nulo en esa región. A partir de los 0.5 s de simulación comienza el ciclo de inspiración + espiración, en donde se modifica la condición de flujo másico nulo y simplemente se define una interfase fluido-fluido por el cual pueden atravesar libremente las partículas de medicamento por un espacio de 0.5 mm.

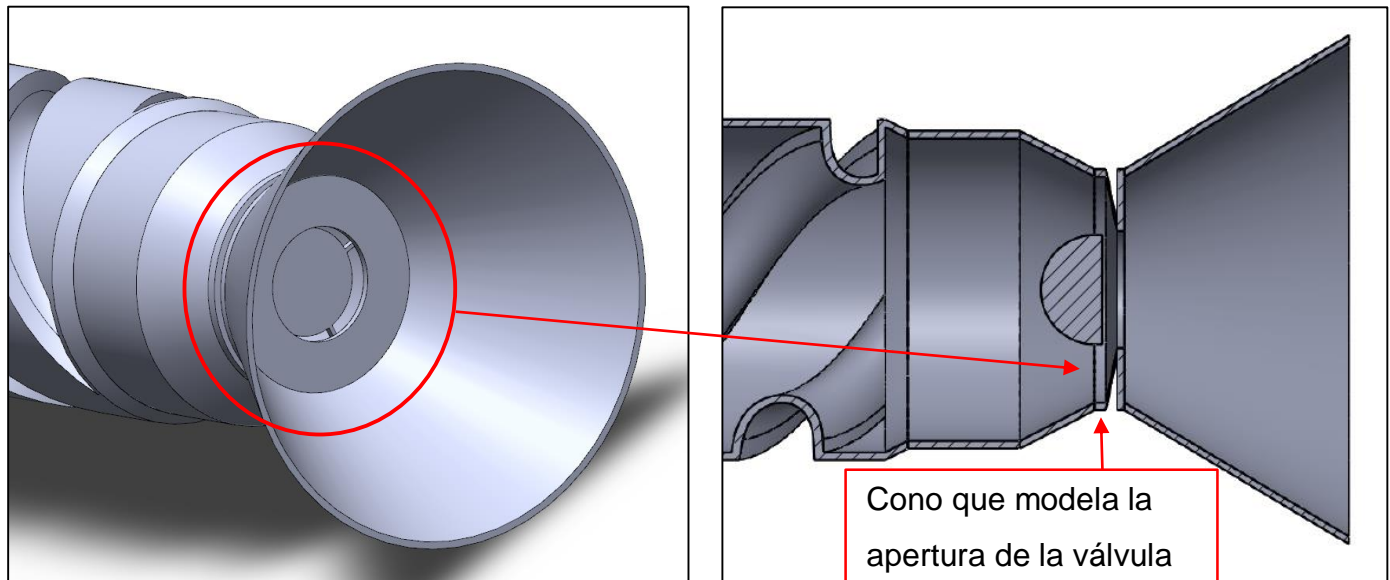
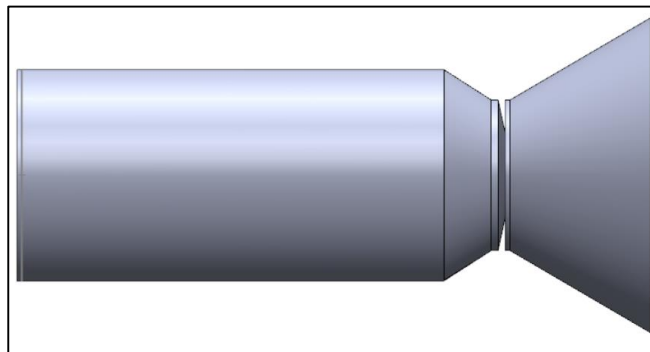


Figura 7: Modelo de Pasaje + Válvula Inhalatoria.

7.1.1 AeroChamber Plus

La cámara espaciadora que se presenta en las siguientes imágenes tiene una longitud total de 14 cm. Las medidas específicas se encuentran detalladas en el plano "Geometría SwirlChamber" en el Anexo B: "Planos CAD".



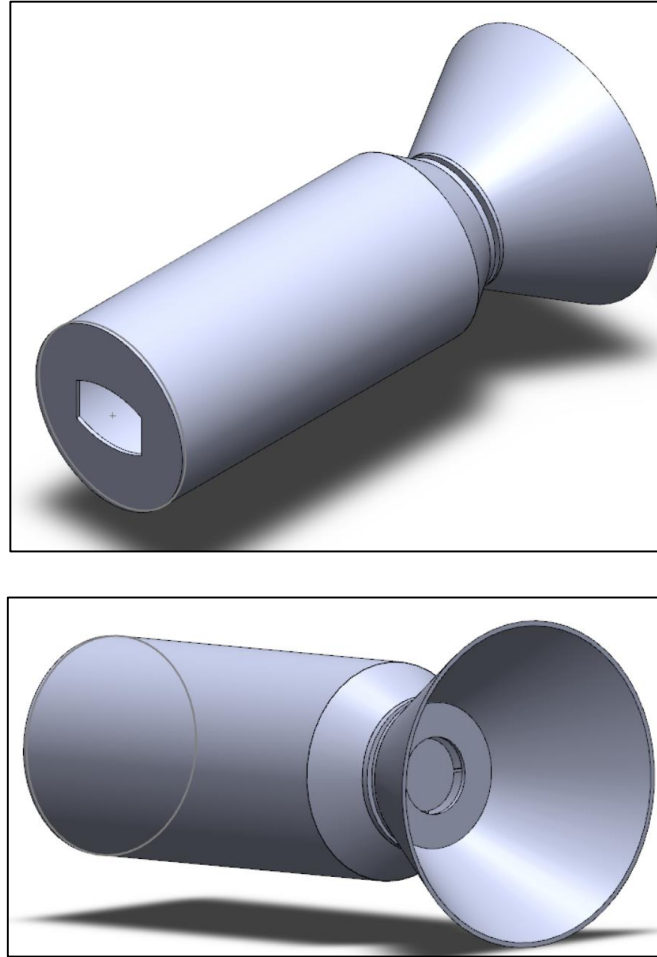


Figura 8: Geometría en CAD. AeroChamber Plus

7.1.2 SwirlChamber

La cámara espaciadora que se presenta en las siguientes imágenes tiene una longitud total de 15.30 cm, de los cuales 9 cm corresponden al nuevo diseño de cámara con virutas. Las medidas específicas se encuentran detalladas en el plano “Geometría SwirlChamber” en el Anexo B: “Planos CAD”.

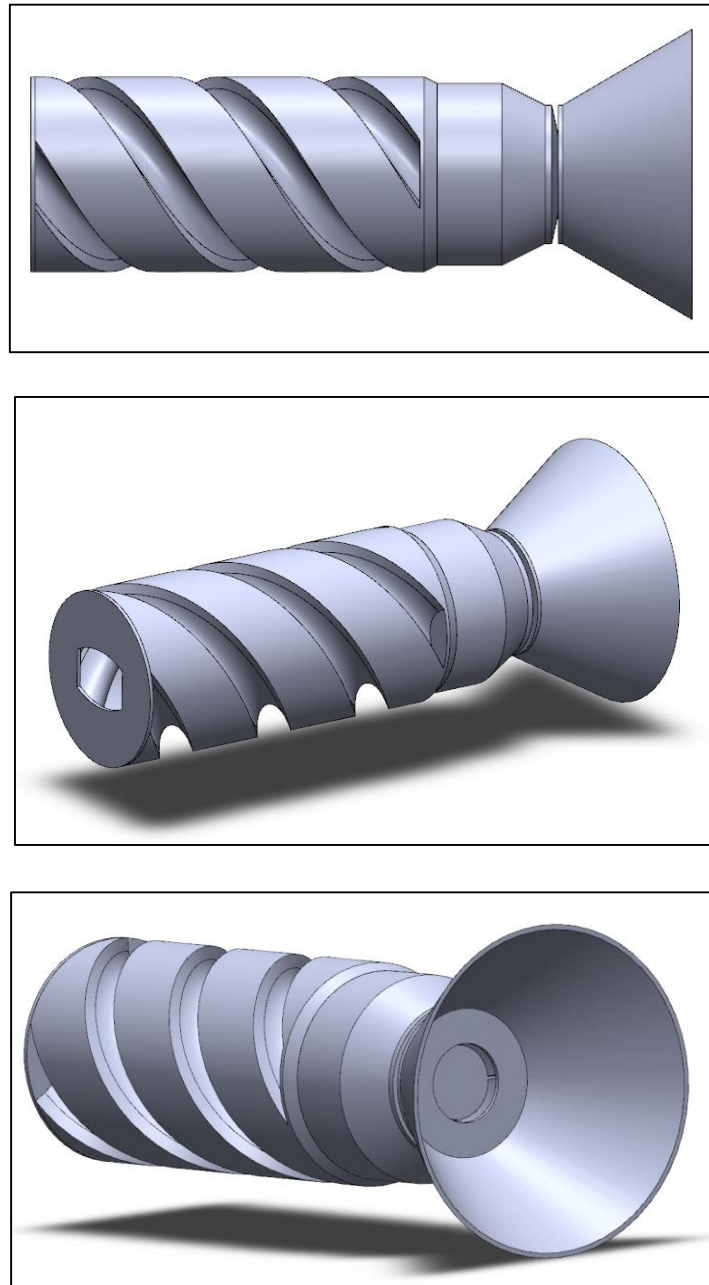


Figura 9: Geometría en CAD. SwirlChamber.

7.2 Dominio del Problema

Para el modelado del problema, se utiliza la herramienta de ANSYS, SPACECLAIM 18, con el objetivo de extraer el volumen de las geometrías realizadas en SOLIDWORKS 14, el cual representará el dominio multifásico de fluido previamente mencionado.

Una vez extraído los volúmenes internos de las geometrías, se realiza una separación en la cara donde finaliza el cono para poder, luego, definir las condiciones de borde necesarias que simulen la válvula inhalatoria.

7.3 Malla

El método de discretización del dominio utilizado se realiza en el bloque “Ansys Meshing” por medio de volúmenes finitos.

La calidad de la malla desempeña un papel significativo en la precisión y estabilidad de la computación numérica es por eso que se describen las propiedades que definen la calidad de malla.

Se presentan dos propiedades:

- **Skewness:** determina cuan cercano a una geometría ideal (por ejemplo un triángulo equilátero o un cuadrado equiangular) se asemejan los elementos de la malla. Para geometrías 3D, es recomendable tener una mayoría de los elementos de calidad buena (0.25-0.5); un pequeño porcentaje de elementos de calidad razonable (0.5-0.75) y también es aceptable tener algunos elementos con calidad de malla pobre (Skewness 0.75-0.9) (26)
- **Orthogonal Quality:** El rango para esta propiedad es 0-1, donde el valor de 0 es el peor y el valor de 1 es el óptimo. (27)

7.3.1 Estudio de Convergencia de Malla

En el modelado de elementos finitos, una malla más refinada, por lo general, da como resultado una solución más precisa. Sin embargo, a medida que la malla se vuelve más refinada, el tiempo de cálculo aumenta. Para obtener una malla que equilibre de manera satisfactoria la exactitud y los recursos informáticos se realiza un estudio de convergencia de malla. En este caso, se presentan tres mallados diferentes. Se irá refinando solamente en la capa límite trabajando con distintos valores de Y^+ que sean aceptables para el modelo de turbulencia elegido y se

elegirá aquel mallado que combine buenos resultados pero no implique un exceso de costo computacional.

Para analizar la convergencia en los resultados se tomará la cantidad de salbutamol que sale por la máscara de la geometría “AeroChamber Plus” para el caso de flujo inhalatorio de un adulto.

Tipo de Malla	#Elementos	Y+≈	Cantidad de Salbutamol Inhalado [μg]	Diferencia con el anterior (%Malla Media)
<i>Malla Gruesa</i>	436.460	5	90,21	8,5 %
<i>Malla Media</i>	895.976	1,7	83,13	-
<i>Malla Fina</i>	1.238.729	1	84,35	1,46 %

Tabla 3: Análisis de Convergencia de Malla.

Se puede observar que entre la malla media y la malla fina hay solo un 1,46% de diferencia en los resultados; por lo tanto considerando una optimización entre resultados y costo computacional se decide continuar el proceso de simulación con las características de la malla media.

7.3.2 Características Generales

Las características generales del mallado para ambas geometrías son las siguientes:

Característica	Valor
<i>Tipos de Elementos</i>	Piramidales y Tetraédricos
Dimensionado	
<i>Size Function</i>	Proximity
<i>Proximity Min size</i>	0.2 mm
<i>Max Face Size</i>	1 mm
<i>Max Tet Size</i>	2 mm
Capa Límite	

<i>Inflation Option</i>	Smooth Transition
<i>Transition Ratio</i>	0,85
<i>Maximum Layers</i>	7

Tabla 4: Características Generales del Mallado.

En el bloque de mallado también se define los nombres de las fronteras del dominio; que son las mismas en ambas geometrías.

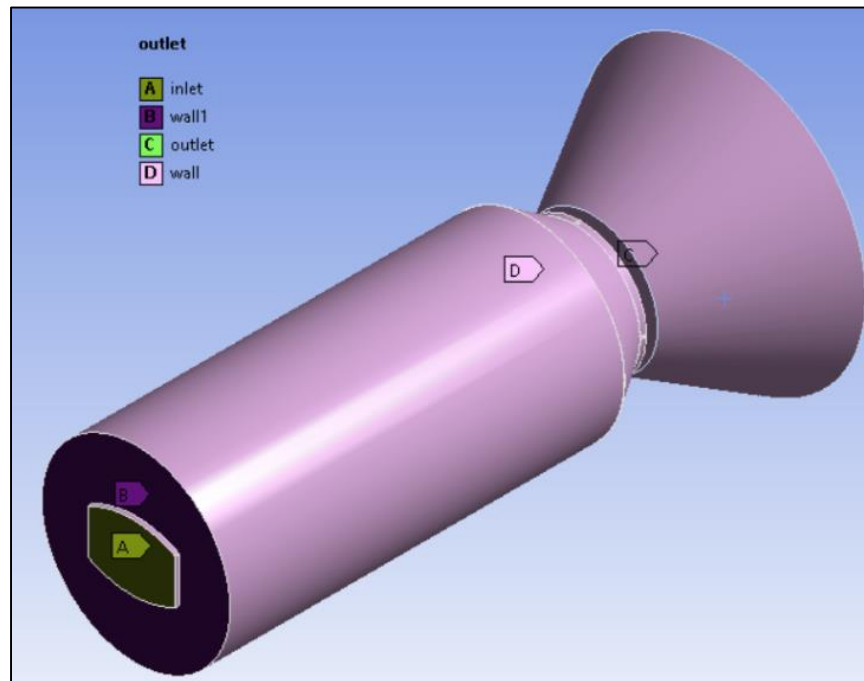


Figura 10: Fronteras del Dominio.

7.3.3 AeroChamber Plus

Las características de la malla para el caso de la cámara espaciadora AeroChamber Plus se presentan a continuación:

Característica	Valor
<i>#Total de Elementos</i>	895.976
<i>#Total de Nodos</i>	318.451
<i>Skewness Máximo</i>	0.717
<i>Skewness Promedio</i>	0.246
<i>Skewness Mínimo</i>	0,00063

Orthogonality Quality Max	0,999
Orthogonality Quality Promedio	0.871
Orthogonality Quality Min	0,10

Tabla 5: Características del Mallado. AeroChamber Plus.

Imágenes de la Malla

A continuación se adjuntan imágenes del mallado coloreadas por los valores de Skewness de los elementos de la malla.

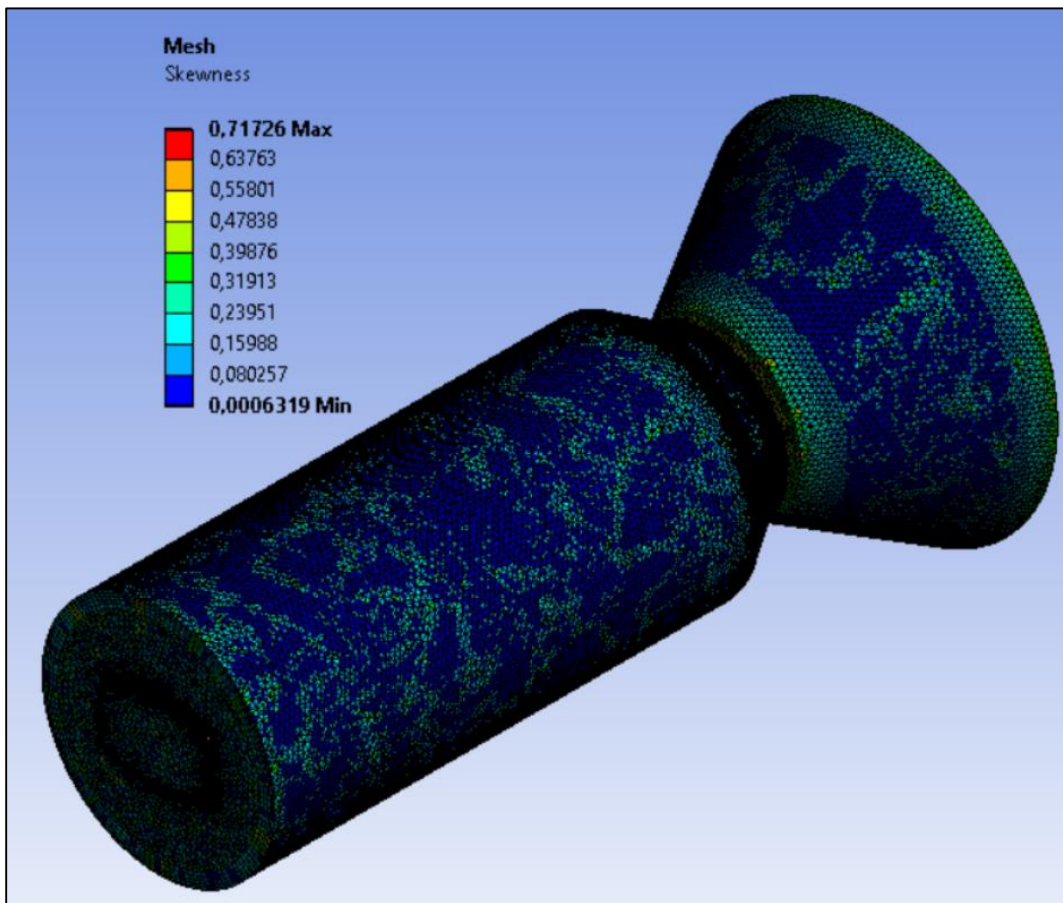


Figura 11: Mallado. Vista Isométrica. AeroChamber Plus

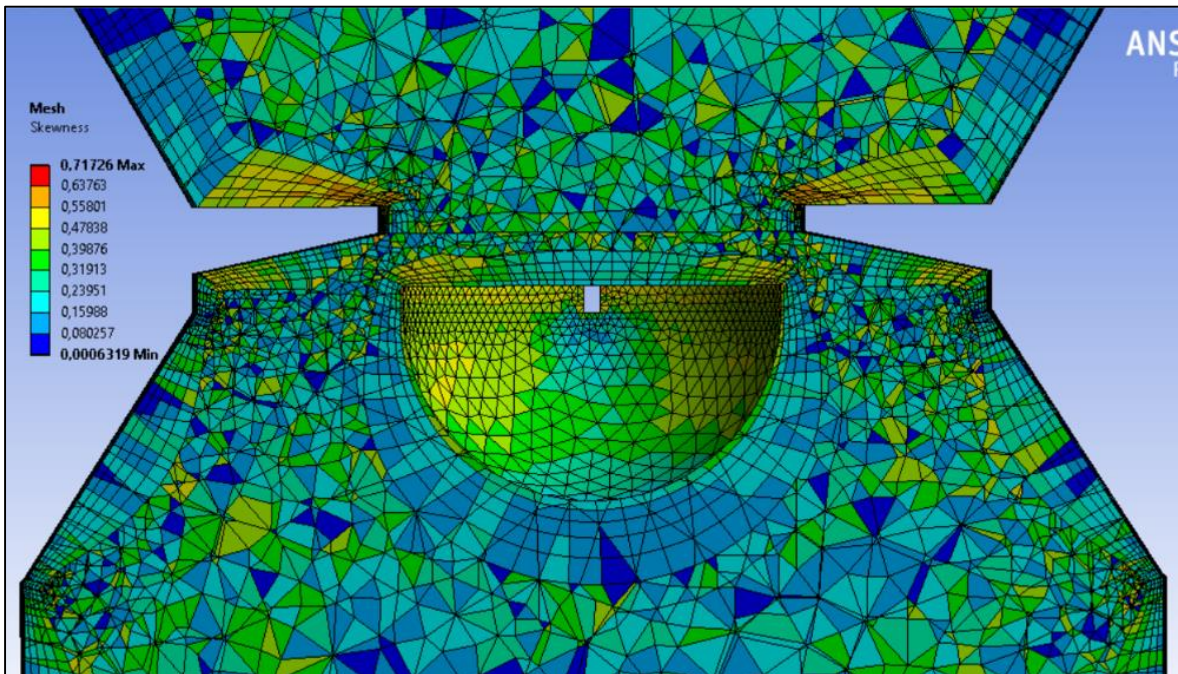


Figura 12: Mallado. Plano de Corte ZX. Región de Pasaje. AeroChamber Plus.

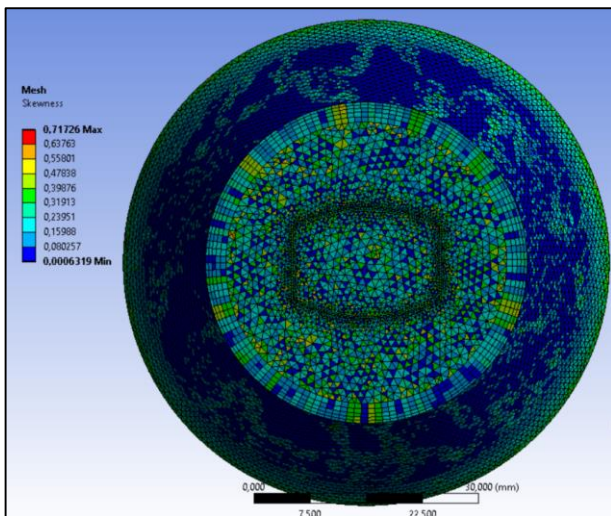


Figura 14: Mallado. Región de Inyección. AeroChamber Plus

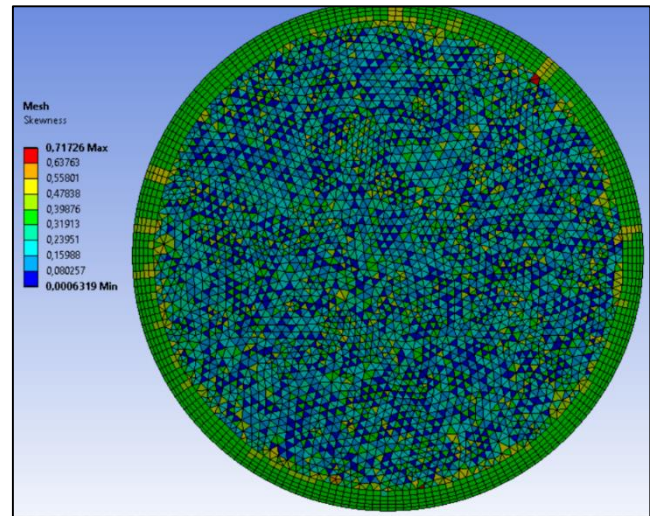


Figura 13: Mallado. Región de Salida. AeroChamber Plus

Estadísticas del Mallado

Se presentan los valores de estas propiedades en porcentaje de elementos.

Skewness

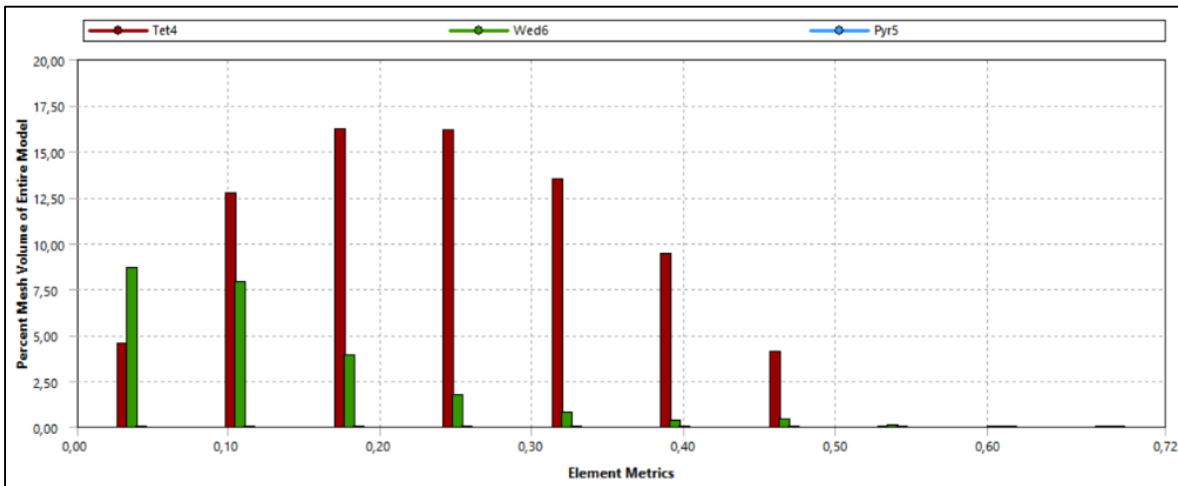


Figura 15: Estadística Skewness. AeroChamber Plus

Ortogonalidad

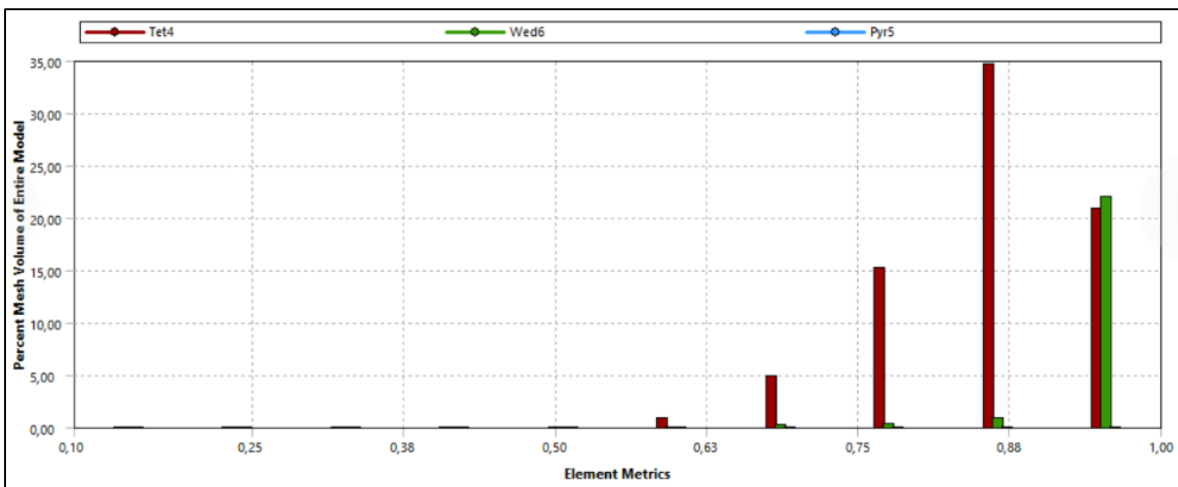


Figura 16: Estadística Ortogonalidad. AeroChamber Plus

Se puede observar que la gran mayoría de los elementos presenta un skewness menor a 0.5 y una ortogonalidad cercana a 1; por lo tanto se considera que la malla es aceptable para el proceso de la simulación.

7.3.4 SwirlChamber

Característica	Valor
#Total de Elementos	950974
#Total de Nodos	324888

Skewness Máximo	0,804
Skewness Promedio	0,301
Skewness Mínimo	2,6495e-004
Orthogonality Quality Max	0,999
Orthogonality Quality Promedio	0,834
Orthogonality Quality Min	7,2471e-002

Tabla 6: Características de la calidad de malla. SwirlChamber

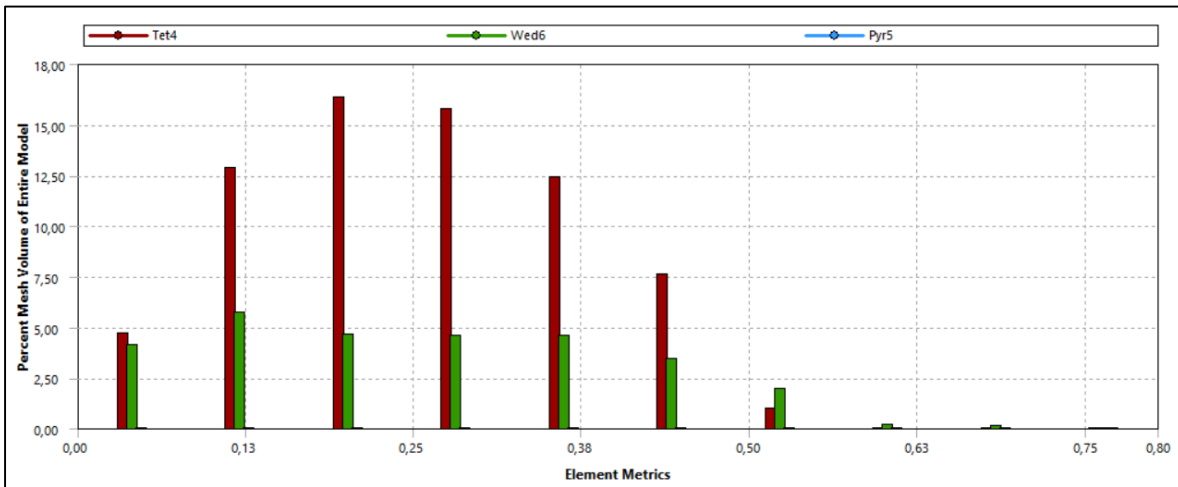


Figura 17: Estadística Skewness. SwirlChamber

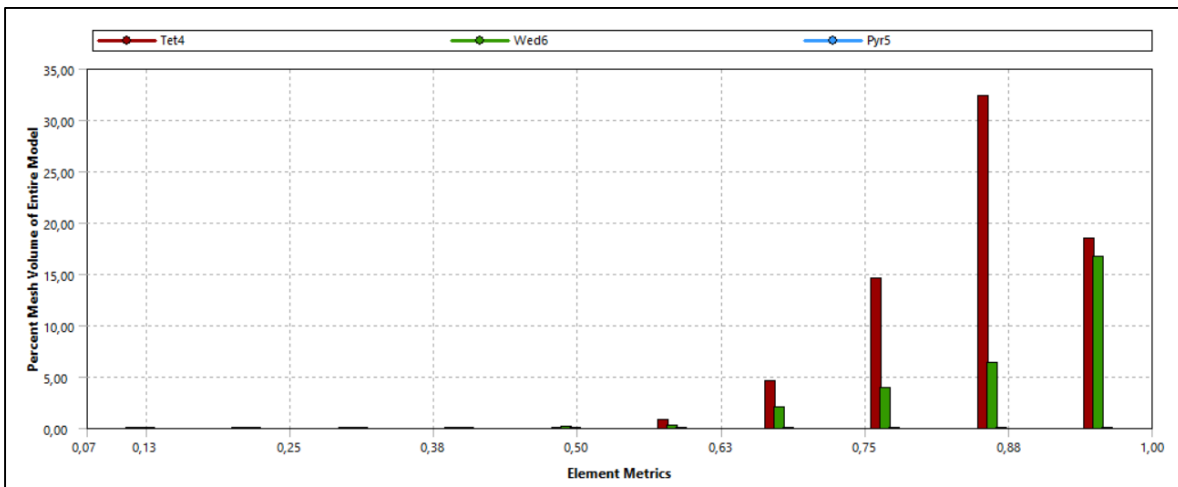


Figura 18: Estadística Orthogonal Quality. SwirlChamber

7.4 Configuración

Para la configuración del problema en el programa de simulación se utiliza ANSYS CFX-PRE. En este bloque se definirán las condiciones de borde del

problema, las características específicas del modelo de inyección de partículas, el modelo de turbulencia, etc. Además se introducirá la condición de no estacionario (transient) y se definirá el paso de tiempo.

7.4.1 Inyección de Partículas

Como se describió previamente, se realiza un seguimiento o trackeo de partículas con el enfoque Lagrangiano. Las características de la inyección de medicina se adjuntan en la siguiente tabla.

Parámetro	Característica/Valor	Unidad
<i>Fluido</i>	Salbutamol	-
<i>Densidad (ρ_p) (12)</i>	1230	kg/m ³
<i>Propelente del pMDI</i>	HFA-134 ^a	-
<i>Método de Inyección</i>	Cono completo	-
<i>Tiempo de Inyección (t_{iny}) (22)</i>	0.1	s
<i>Flujo másico de Partículas (\dot{m}_p) (22)</i>	$1 \cdot 10^{-6}$	kg/s
<i>Dosis de Inyección</i>	100 (1 dosis)	μg
<i>Radio del plano del origen. (22)</i>	0.00025	m
<i>Velocidad de Inyección (22)</i>	60	m/s
<i>Ángulo del Cono (22)</i>	15	°
<i>Número de Posiciones de Partículas (Proporcional al flujo másico de medicina)*</i>	$3.43 \cdot 10^{11}$	1/kg
<i>Distribución de Diámetro de Partículas (23)</i>	Rosin Rammler	-
<i>Tamaño Rosin Rammler</i>	16.54	μm
<i>Potencia Rosin Rammler</i>	1.86	-
<i>Particle Coupling</i>	Fully Coupled	-
<i>Drag Force</i>	Schiller-Naumann	-

Tabla 7: Características Inyección de Partículas.

La inyección de salbutamol tiene una duración de 0.1 s. En la simulación se define que luego de 0.4 s de esta inyección comienza el primer ciclo respiratorio. Es decir, en tiempo real, los primeros 0.5 s el flujo inspiratorio es nulo, solo se contempla la inyección hasta los 0.1 segundos. A partir de los 0.5 segundos comienza la inspiración cuya duración se definió de 1.5 s para el caso adulto y de 1 s para el caso infantil.

**El cálculo del número de partículas proporcional al flujo másico se realizó considerando el volumen de cada partícula dado por el radio promedio de 16.54 μm .*

$$N = \rho_p * Vol_p = \rho_p * \frac{4}{3} \pi r_p^3$$

$$N_p = \frac{1}{N} \left[\frac{1}{kg} \right] \rightarrow \text{Número de Posiciones}$$

$$N_p * \dot{m}_p * t_{iny} = \text{Cantidad Total de Partículas Inyectadas} = N_T$$

$$N_T = 34300 \text{ partículas inyectadas en } 0.1 \text{ s}$$

Para la duración de la inyección de partículas se utilizó una expresión en CFX (CEL) la cual se definió de la siguiente forma:

- $particleflow = 1 * 10^{-6} \text{ kg/s}$
- $particleflowrate = \text{if}(t < 0.1 \text{ s}, particleflow, 10^{-100} \text{ kg/s})$

En la última expresión, la cual se utiliza para la configuración del flujo másico de partículas, se utiliza lenguaje de programación para definir que si el tiempo es menor a 0.1 s entonces el flujo másico vale $1 * 10^{-6}$, si el tiempo es mayor a 0.1 s entonces el flujo másico de salbutamol es nulo.

7.4.2 Condiciones de Borde

El tiempo total de simulación se divide en dos períodos en los cuales las condiciones de borde se modifican:

- Período de Inyección: (de 0 a 0,5 s) en donde solamente se inyectan las partículas, no hay inspiración. En este caso se definen las siguientes condiciones de borde para las fronteras mencionadas:

- Inlet: Condición de Pared
- Outlet: Condición de Pared
- Modelo de Interfase: flujo másico nulo (Válvula Inhalatoria Cerrada)
- Período Inspiratorio: (de 0,5 s hasta finalización de los ciclos respiratorios para cada caso) Comienza la inspiración, por lo tanto cambian las condiciones de borde:
 - Inlet: condición definida con expresión CEL de flujo másico de aire
 - Outlet: condición de presión negativa definida con expresión CEL.
 - Interfase fluido-fluido (Válvula Inhalatoria Abierta)

Se estableció una curva de flujo másico de aire en la entrada (expresión de flujo llamada “inlet”) y la correspondiente presión negativa (de aspiración) en la superficie de salida de la mascarilla (llamada “outletp”) con el objetivo de simular un ciclo de inspiración con el volumen corriente total correspondiente a cada caso: infante y adulto.

La obtención de los datos de estas curvas se obtiene de la bibliografía y con el uso de la herramienta Matlab 2014 se realiza una aproximación exponencial de las curvas. (Ver Sección 7.4.2.1)

Se definió una interacción entre la medicina y las paredes de la cámara tal que al entrar en contacto con estas superficies las partículas queden adheridas y no sigan en movimiento. (“Stick to Wall”)

A continuación se describen las condiciones de borde (Boundary) consideradas en el dominio de la geometría.

Boundary inlet
(condición de borde en la entrada)

<i>Type</i>	Inlet
<i>Location</i>	Inlet

<i>Flow Direction</i>	Normal to Boundary Condition
<i>Flow Regime</i>	Subsónico
<i>Mass Flow Rate</i>	inlet (Ver Fig.1 6)
<i>Turbulence</i>	Zero Gradient
Boundary-outlet (condición de borde en la salida de la máscara)	
<i>Type</i>	Opening
<i>Location</i>	Outlet
<i>Flow Direction</i>	Normal to Boundary Condition
<i>Flow Regime</i>	Subsonic
<i>Relative Pressure</i>	outletp (Ver Fig. 17)
<i>Turbulence</i>	Low Intensity and Eddy Viscosity Ratio
Boundary Wall (condición de borde en las paredes de la cámara)	
<i>Type</i>	wall
<i>Location</i>	wall
<i>Fluid</i>	Salbutamol
<i>Particle Wall Film Interaction</i>	Stick to Wall
<i>Particle Wall Interaction</i>	Wall Film

Tabla 8: Características Condiciones de Borde Generales.

7.4.2.1 Construcción de las Curvas Matemáticas de Inspiración

Para el proceso de definición de las curvas matemáticas que describen el flujo inspiratorio tanto de adultos como de infantes; inicialmente se buscó la forma de las curvas de flujo inspiratorio vs tiempo, de un adulto en condiciones normales de respiración (29). (No de pacientes con enfermedades de las vías aéreas) Ver Fig.19. Luego, se realizó una búsqueda del tiempo de inspiración y espiración promedio de un adulto y un niño y de la cantidad de volumen de aire en una inspiración normal (Volumen corriente) (Ver sección 1.1.3) Definidos esos parámetros se procedió a la construcción de las curvas por medio de una aproximación exponencial en Matlab.

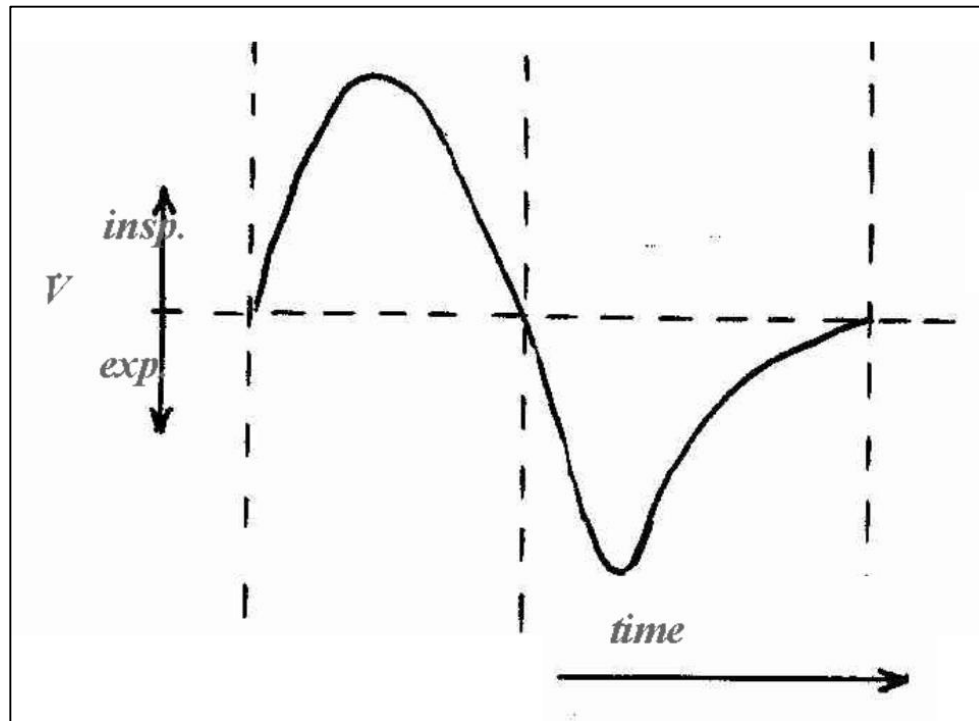


Figura 19: Flujo Inspiratorio (\dot{V}) vs Tiempo (Adulto Normal).

Para la construcción de la curva de presión se realizó un cálculo por medio de la fórmula de Bernoulli. Considerando los valores de Caudal en el tiempo.

$$Q_{volumetrico} = V * A$$

$$V = \frac{Q_{volumetrico}}{A}$$

$$P_{salida} = -0.5 * \rho_{aire} * V^2$$

$$P_{salida} = -0.5 * \rho_{aire} * \left(\frac{Q_{volumetrico}}{A} \right)^2$$

- Siendo:
- $Q_{volumetrico}$: Caudal Inspiratorio de aire
- V : Velocidad del aire
- A : Área en la salida = $\pi\phi^2/4$
- P_{salida} : Presión de Aspiración en la salida.
- ρ_{aire} : densidad del aire.

Para el área de salida se decide considerar el área definida luego de la válvula inhalatoria. A continuación se adjunta una imagen resaltando el diámetro que define el área utilizada para el cálculo de presión de aspiración.

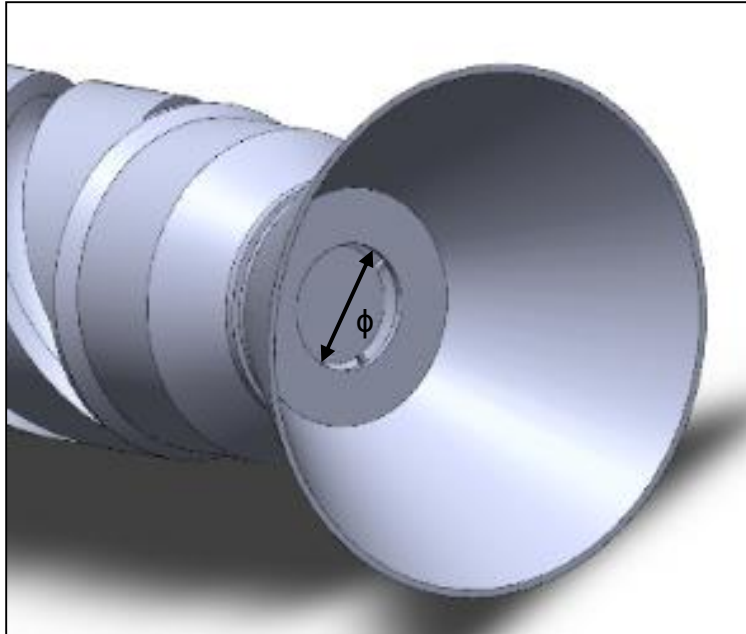
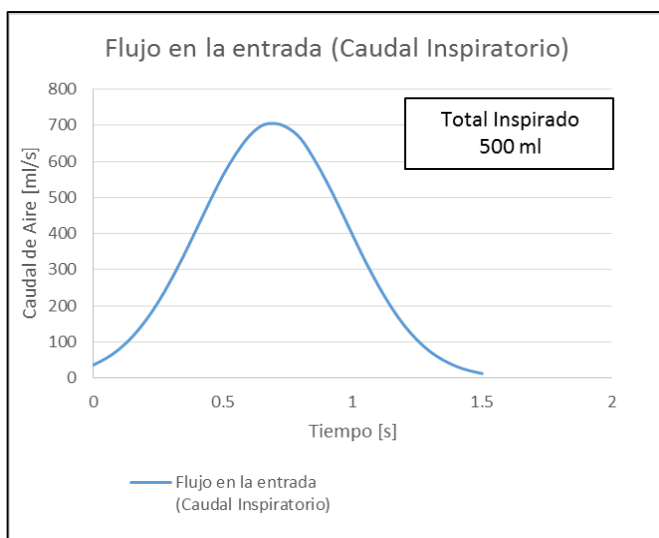
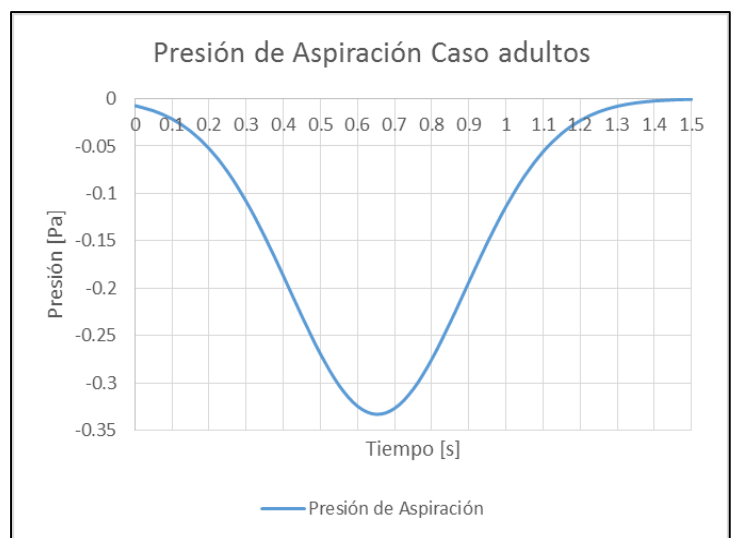


Figura 20: Área para el Cálculo de Presión de Aspiración.

A modo de ejemplo se adjuntan las curvas que describen las condiciones de borde en la entrada y salida de la cámara para el caso del volumen corriente de un adulto.



Curva 2: Flujo másico de aire en la entrada. Caso Adulto



Curva 3: Presión negativo en la salida. Caso Adulto

7.4.3 Configuración del Solver

Para la configuración del solver se definieron las siguientes características:

Interacción Fase Discreta y Fase Continua (Partículas y Aire)

Particle Coupling= Fully Coupled: las partículas intercambian cantidad de movimiento con la fase continua (aire), lo que permite que el flujo continuo afecte a las partículas y las partículas afecten el flujo continuo. (Doble Interacción)

Resolución Numérica de las ecuaciones

Para las ecuaciones que definen la dinámica del flujo multifásico del problema (Continuidad, Cantidad de Movimiento, Energía de Turbulencia) se utilizan los siguientes esquemas de resolución numérica.

- Término de Advección: High Resolution
- Término Transitorio: Second Order Backward Euler

Modelo Transitorio

Para el modelo transitorio se propone un paso del tiempo de 1 milésima de segundo considerando que trabajos previos realizados sobre la administración de fármacos han demostrado que con este valor se logró alcanzar una convergencia en los resultados.

8 RESULTADOS

Se obtienen los resultados numéricos de la cantidad de masa en μg que llegan hasta la máscara de los dispositivos; es decir, aquella cantidad que sale por la cara llamada "outlet". También se obtienen resultados, en número total de partículas, que se alojan en las paredes de las distintas cámaras, este valor se traduce a μg de Salbutamol y se realiza la comparación final en porcentajes para los distintos diseños.

Con el objetivo de visualizar el comportamiento del spray de fluido se define una renderización de volumen (Volume Rendering) que colorea del azul al rojo, por

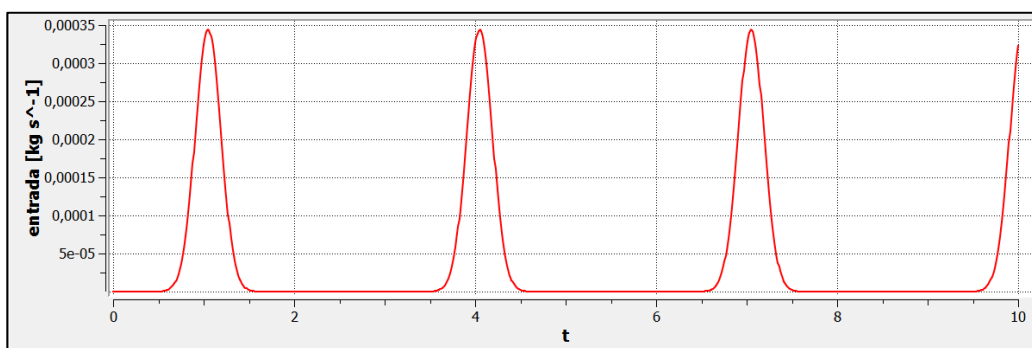
intensidad, la concentración de salbutamol dentro de las cámaras. (Salbutamol Averaged Volume Fraction)

Asimismo, se precisa otra renderización de volumen que contempla la concentración de salbutamol que se aloja en las paredes de las cámaras en el tiempo que finalizan los ciclos de respiración. (Salbutamol Averaged Volume Fraction Wall).

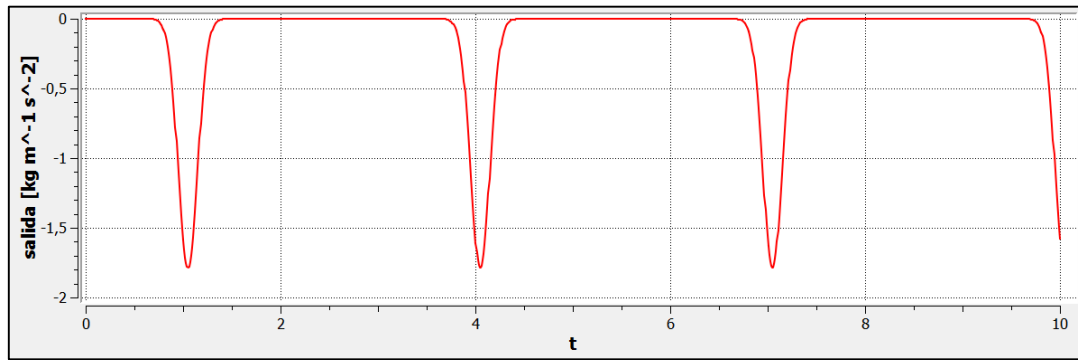
La evolución del flujo en el período de inyección de medicamento (desde $t=0$ s hasta $t=0.5$ s) no presenta diferencias para el caso niños y para el caso adultos en cada una de las cámaras dado que la condición de flujo inspiratorio comienza a partir de los 0.5 segundos de simulación. Es por esto que las imágenes que describen el comportamiento de las partículas de medicamento son las mismas para ambos casos y se adjuntan en la sección 5.1 Caso Infantes.

8.1 Caso Infantes

Considerando un volumen corriente de inspiración de 100 ml en un ciclo respiratorio con una duración total de 3 segundos (Tiempo de inspiración = 1 s; Tiempo de Espiración = 2 s) se definen las expresiones correspondientes para el flujo másico de aire en la entrada y la presión negativa en la salida obteniendo las siguientes curvas:



Curva 4: Flujo másico en la entrada. Caso Infantes



Curva 5: Presión de Aspiración Caso Infantes

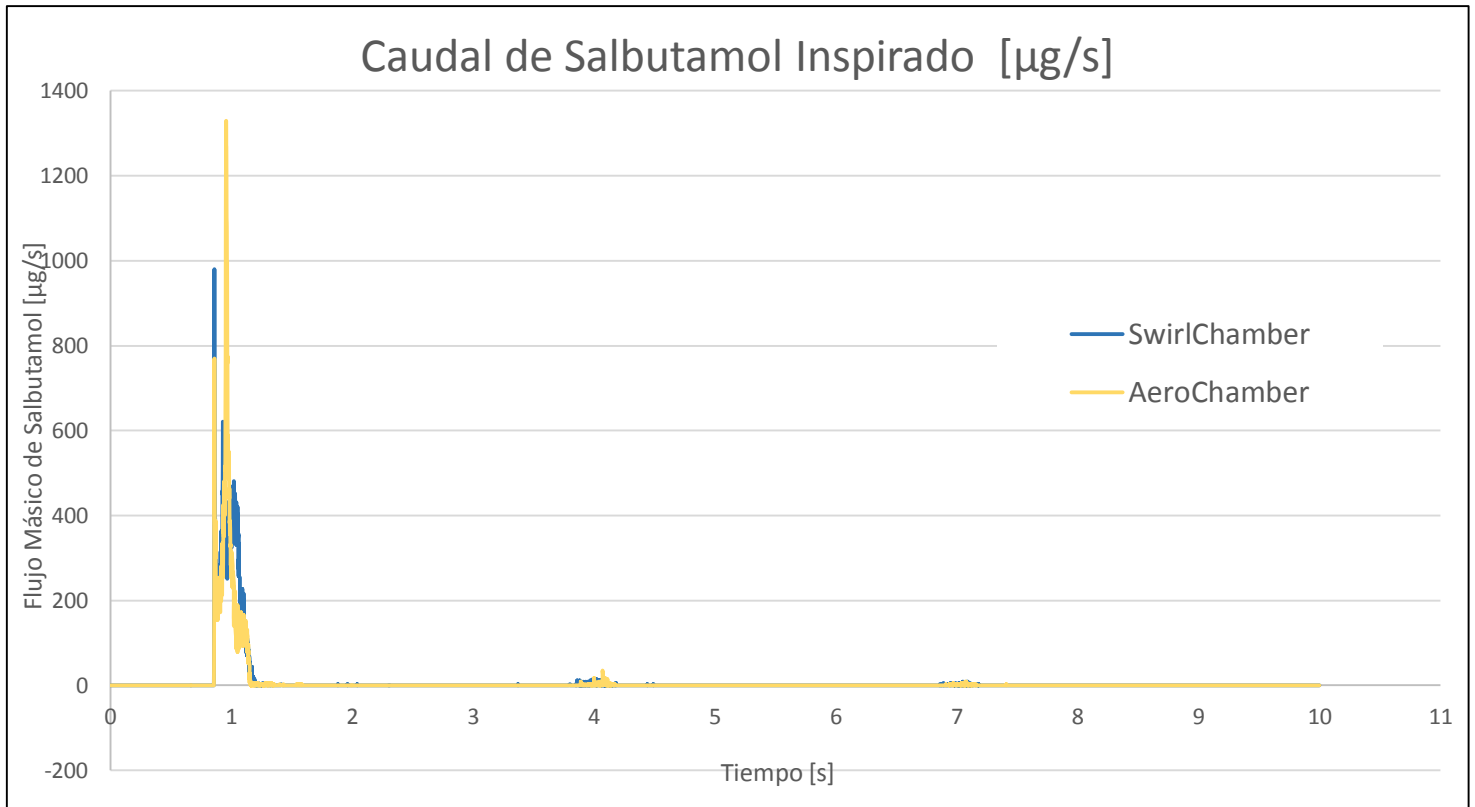
En este caso, la simulación se detuvo luego de tres ciclos de respiración para ambos casos dado que en la primera inspiración no se logra inspirar todo el flujo de medicamento.

Resultados Numéricos

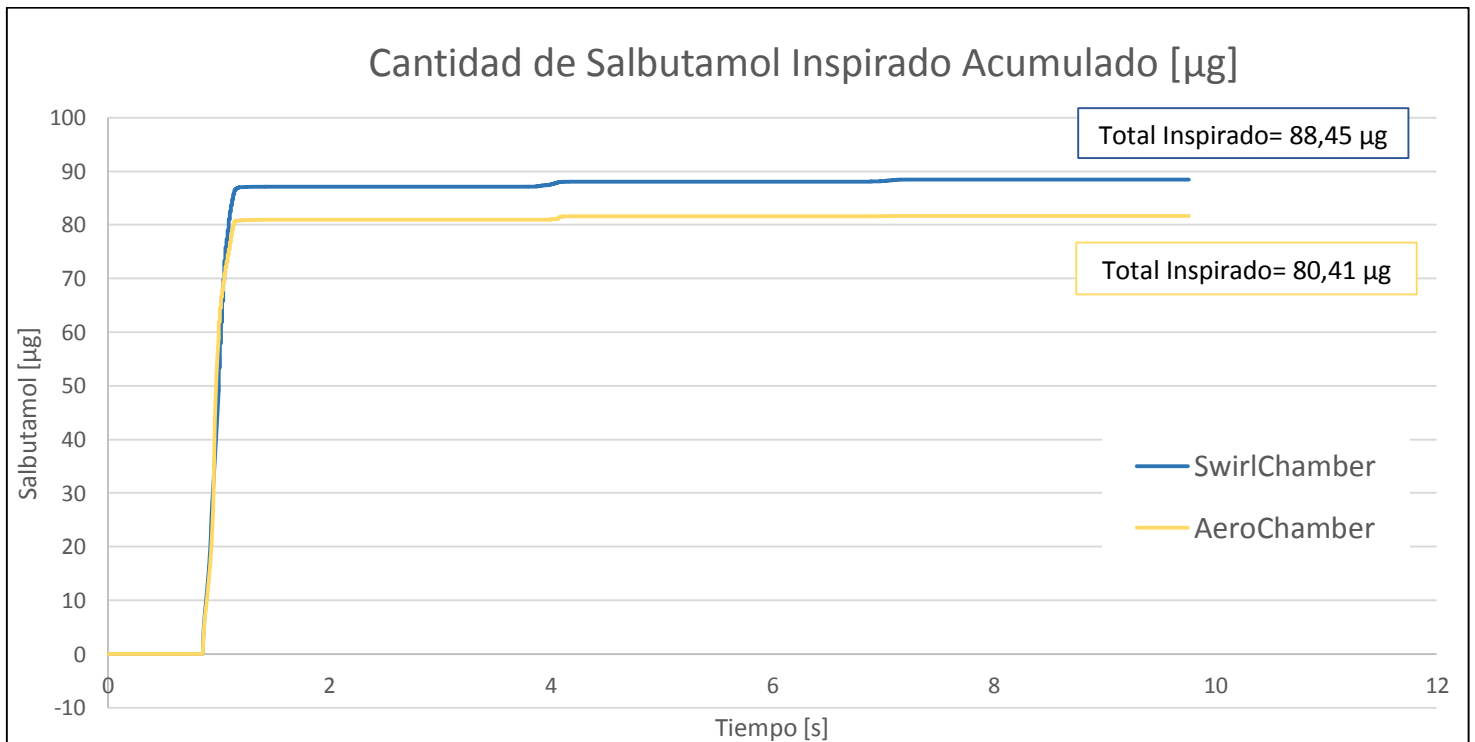
<i>Infantes</i>	SwirlChamber	AeroChamber	Diferencia
Salbutamol inspirado [μg]	88.45	80.81	7.64
% Inspirado	88.45%	80.81%	7.64%
Salbutamol adherido en Pared [μg]	11.21	18.68	-7.46
% Salbutamol en Pared	11.21%	18.68%	-7.46%
Salbutamol suspendido en cámara [μg]	0.33	0.41	-0.08
% Salbutamol suspendido en cámara	0.33%	0.41%	-0.08%

Tabla 9: Resultados Caso Infantes.

Se puede observar que luego de 3 inspiraciones, siguen partículas de medicamento en los interiores de la cámara aerodinámica del dispositivo espaciador. Se finalizó la simulación en ese instante, no sólo dado el pequeño porcentaje (menor al 0.5%) de salbutamol suspendido sino también debida la recomendación de dejar 10 segundos al paciente de edad pequeña con la mascarilla en su rostro.



Curva 6: Caudal de Salbutamol Inspirado. Caso Infantes



Curva 7: Cantidad de Salbutamol Inspirado acumulado en el tiempo. Caso Infantes.

Concentración de Salbutamol en las cámaras

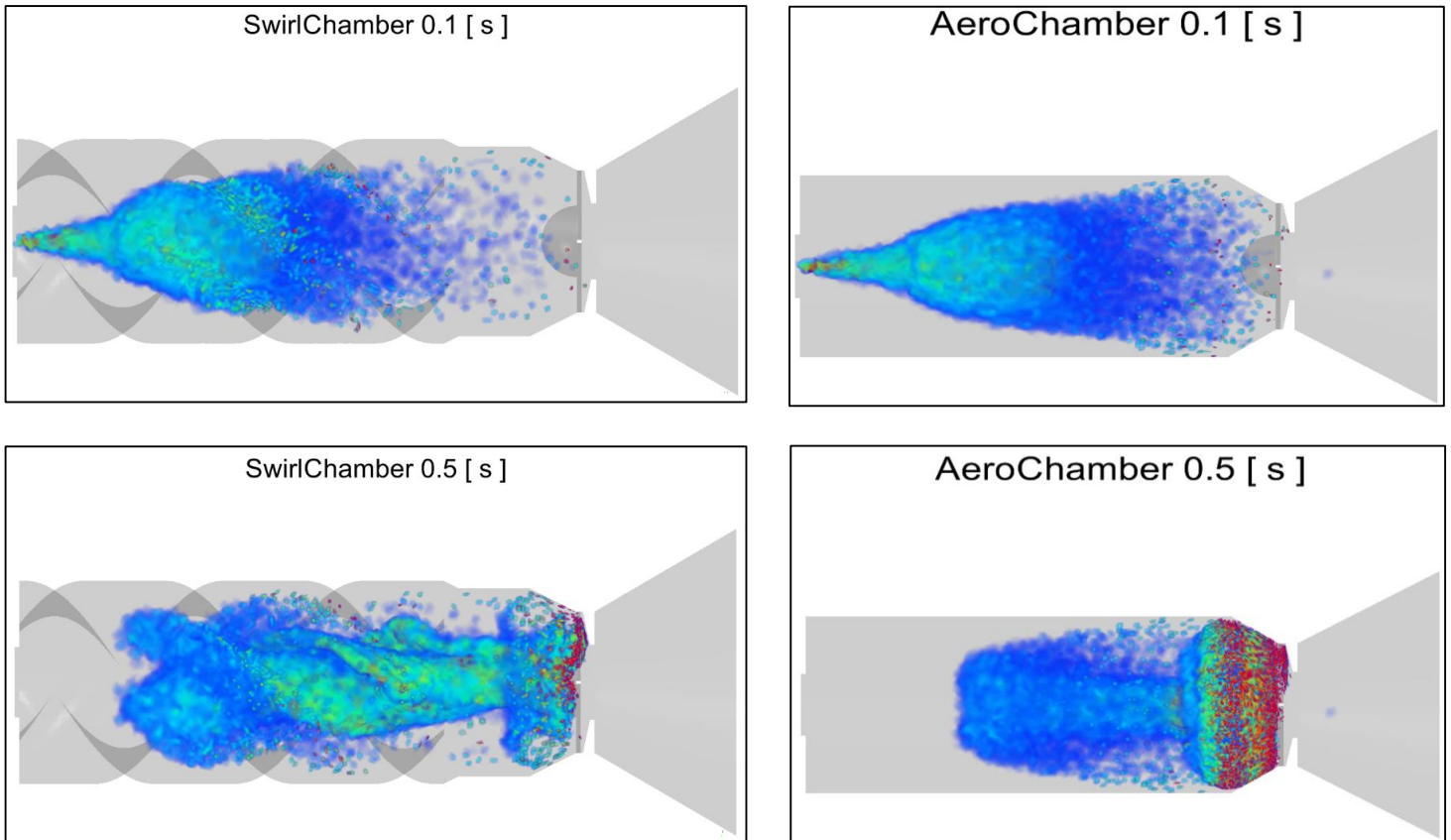


Figura 21: Evolución del Flujo. Período de Inyección. $0 < t < 0.5$ s

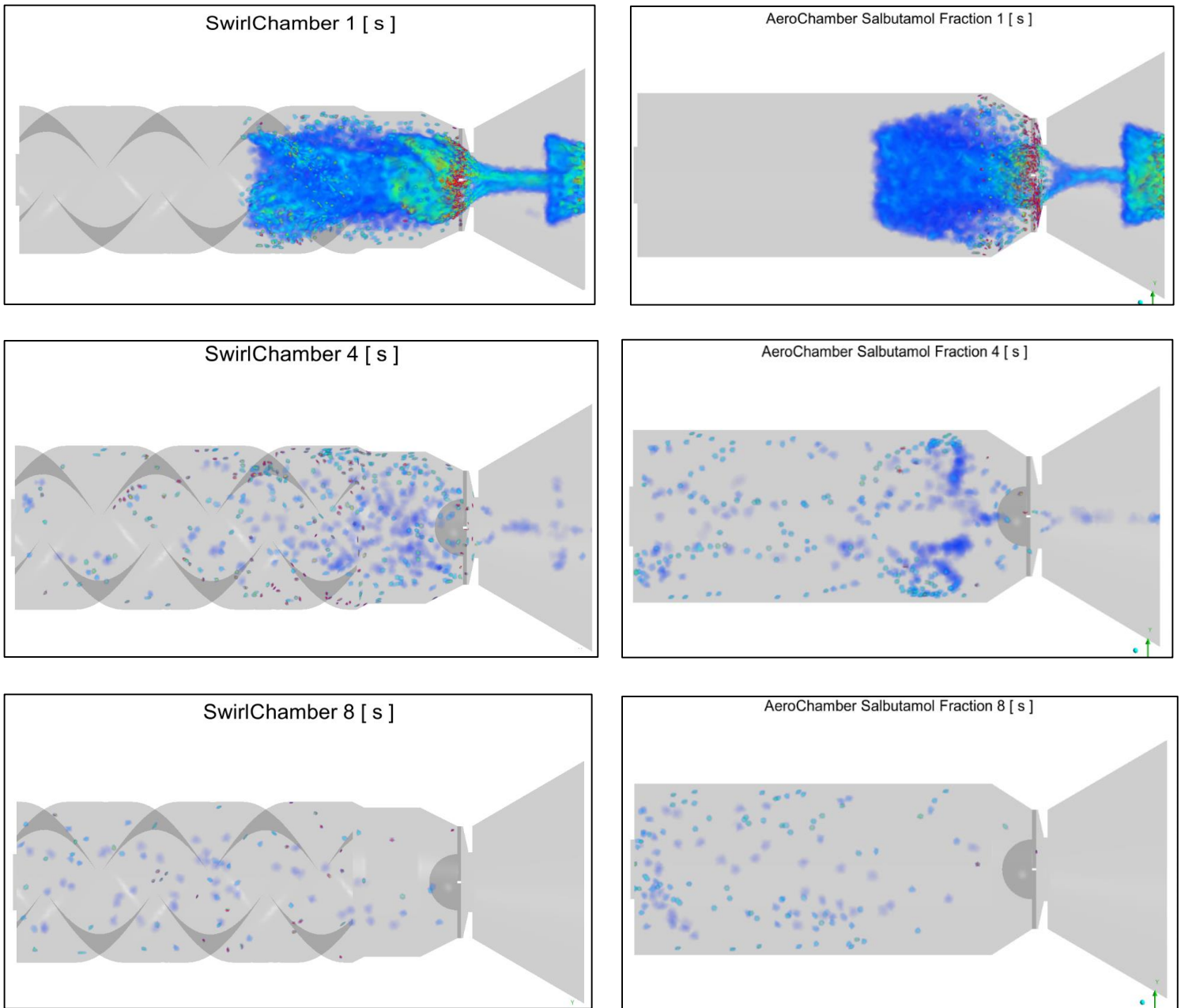


Figura 22: Evolución del Flujo. Período Inspiratorio Caso Niños

Concentración de Salbutamol en las paredes

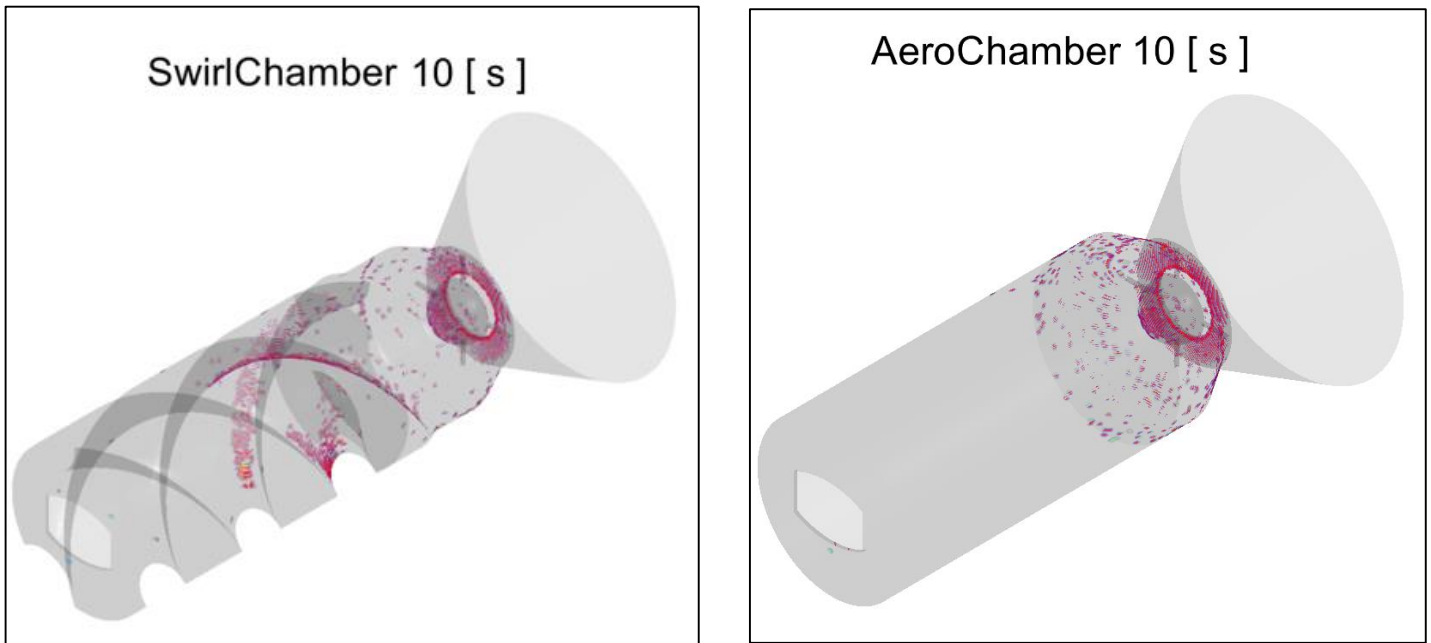
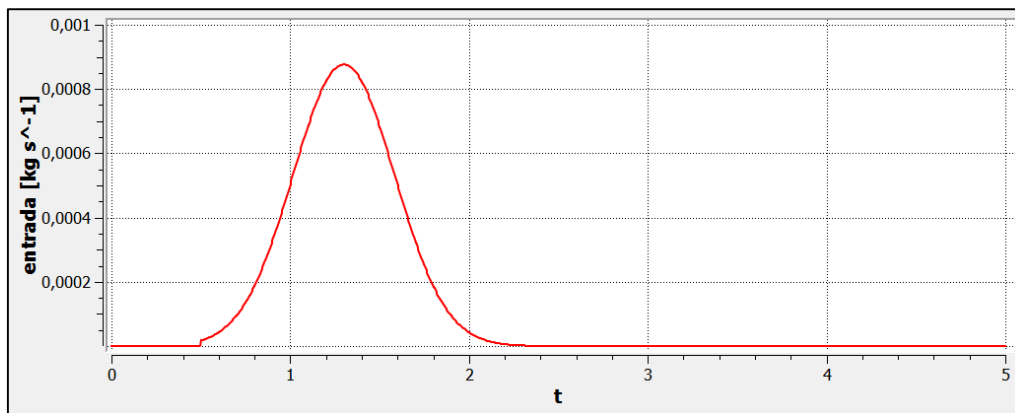


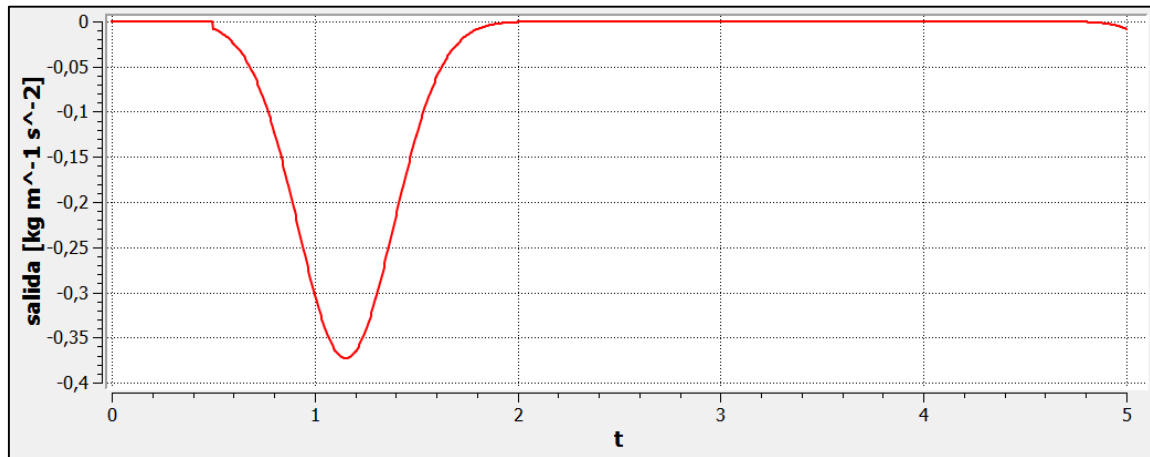
Figura 23: Partículas Adheridas en las Paredes. Tiempo Final de Simulación. Caso Infantes

8.2 Caso Adultos

Considerando un volumen corriente de inspiración de 500 ml en un ciclo respiratorio con una duración total de 4.5 segundos (Tiempo de inspiración = 1.5 s; Tiempo de Espiración = 3 s) se definen las expresiones correspondientes para el flujo másico de aire en la entrada y la presión negativa en la salida:



Curva 8: Caudal de Aire Inspiratorio. Caso Adultos



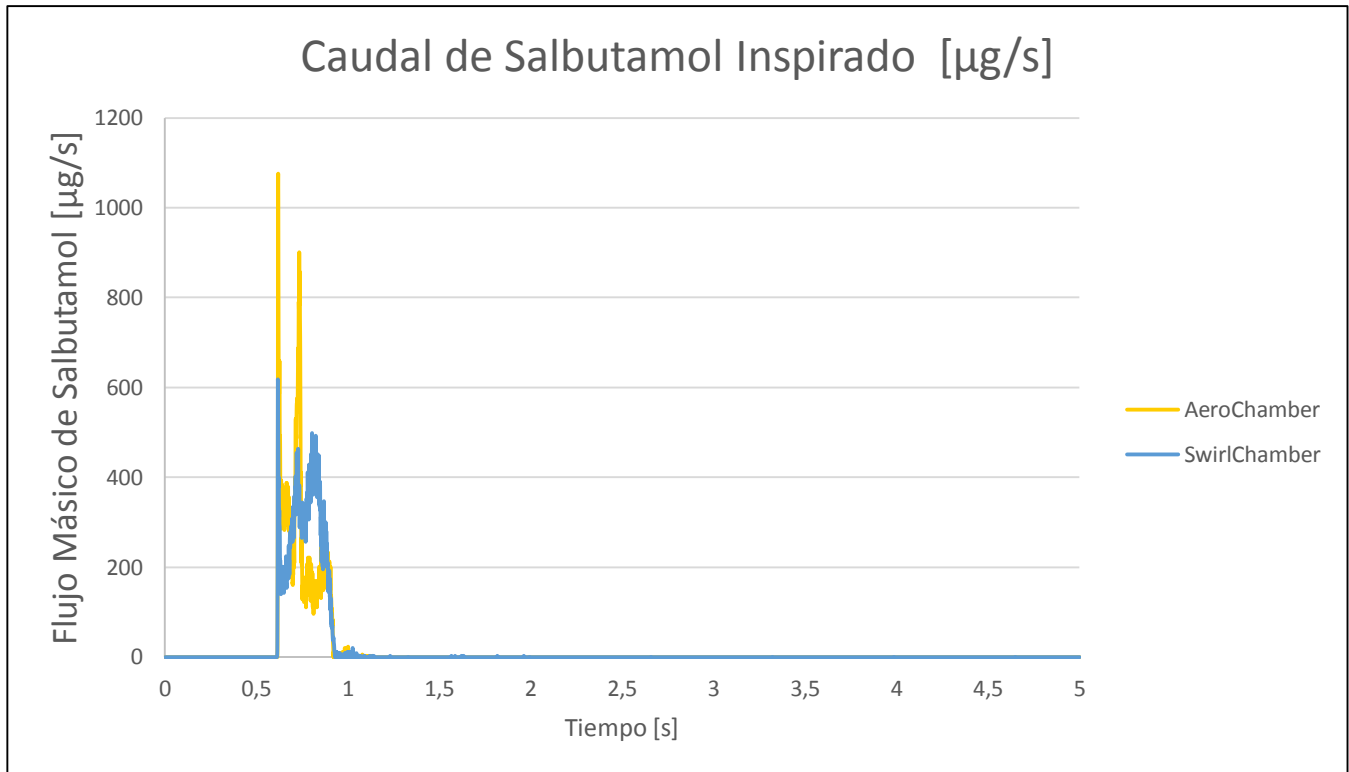
Curva 9: Presión de Aspiración. Caso Adultos

En este caso, la simulación se detuvo luego de un ciclo de respiración para ambos casos dado que luego de una inspiración, la cantidad de partículas de medicamento que quedan suspendidas en la cámara aerodinámica es despreciable, menor al 0.4%.

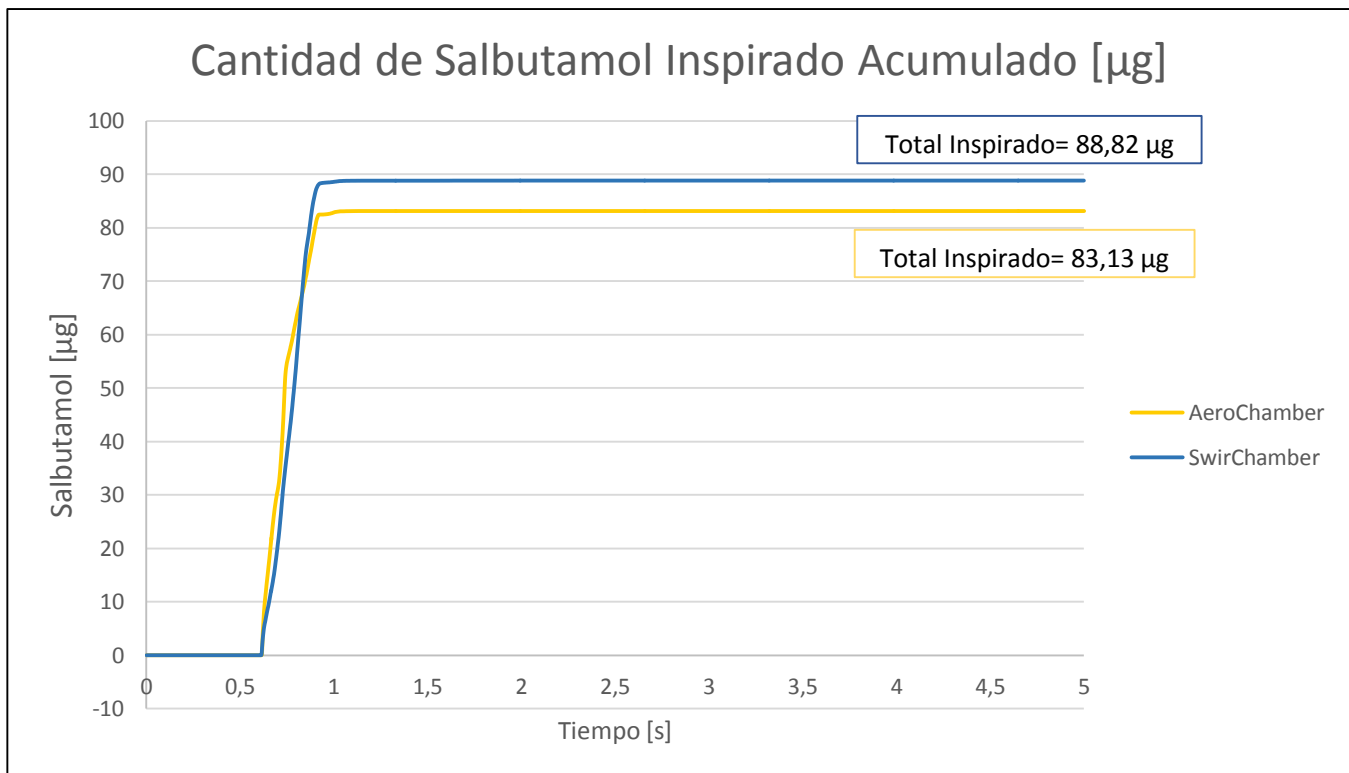
Se adjuntan imágenes de la evolución del flujo de medicamento a partir del segundo 0.7 de simulación; dado que hasta los 0.5 segundos el comportamiento de las partículas de medicamento dentro de las cámaras es idéntico tanto en el caso infantes como en el caso adultos; como se explicó previamente.

<i>Adultos</i>	SwirlChamber	AeroChamber	Diferencia
Salbutamol inspirado [μg]	88.82	83.13	5.70
% Inspirado	88.82%	83.13%	5.70%
Salbutamol en Pared [μg]	11.21	16.69	-5.48
% Partículas Alojadas en Pared	11.21%	16.69%	-5.48%
Salbutamol suspendido en Cam. Aerod. [μg]	0.33	0.10	0.23
%Salbutamol suspendido	0.33%	0.10%	0.23%

Tabla 10: Resultados Caso Adultos.



Curva 10: Caudal de Salbutamol Inspirado. Caso Adultos



Curva 11: Cantidad de Salbutamol Inspirado acumulado en el tiempo. Caso Adultos.

Concentración de Salbutamol en las Cámaras

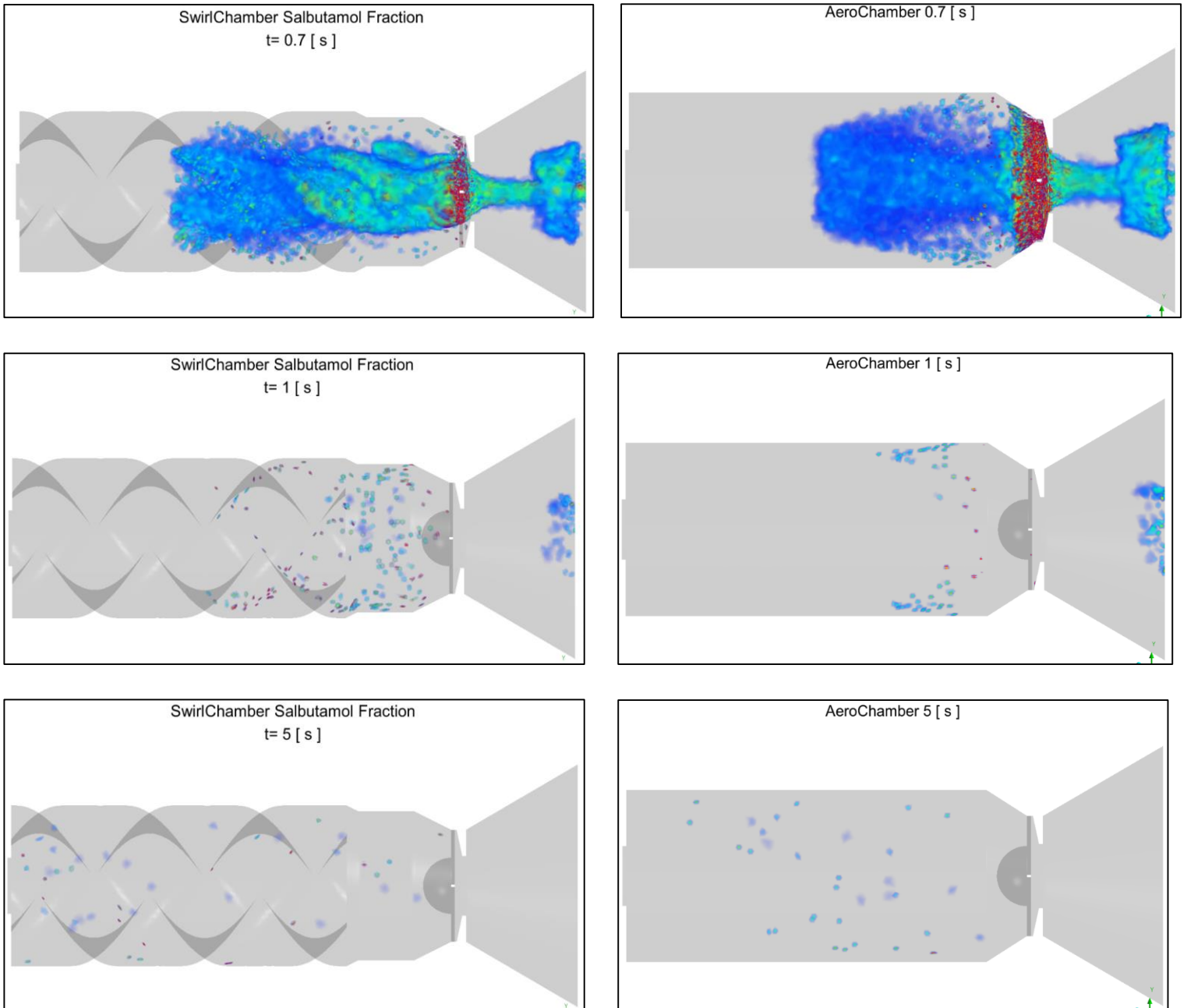


Figura 24: Evolución del flujo. Período Inspiratorio Caso Adultos

Concentración de Salbutamol en las Paredes

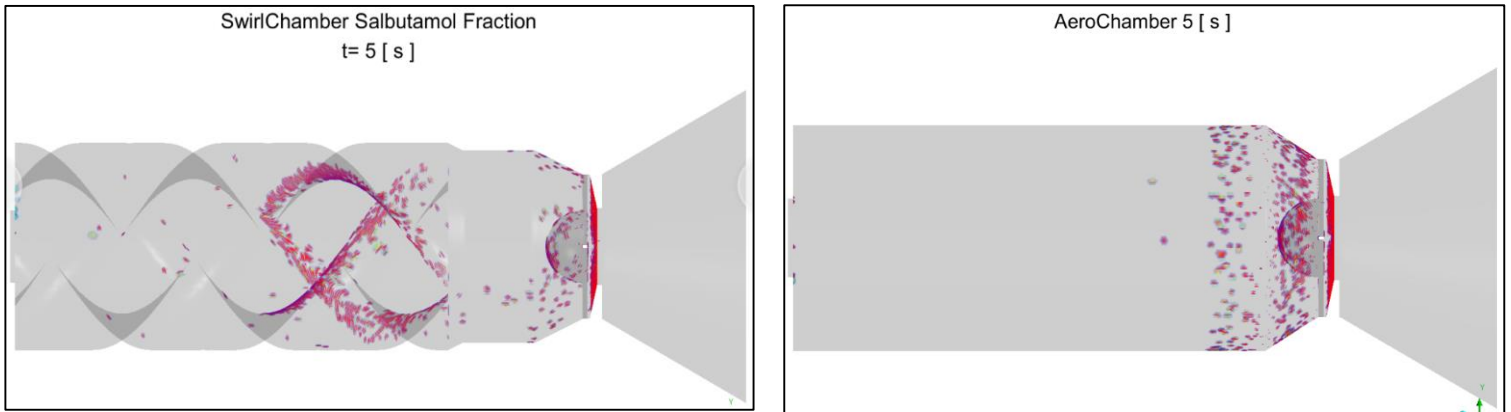


Figura 25: Medicamento Adherido en pared. Tiempo final de inspiración. Caso Adultos

8.3 Efecto Swirl

En esta sección se adjuntarán las imágenes que verifican la presencia de un movimiento de rotación en el plano transversal de la cámara espaciadora “SwirlChamber”.

Se define un plano transversal ubicado a 8 cm del inlet. Sobre éste se adjunta un campo vectorial de velocidades para observar el fenómeno de rotación.

A modo de ejemplo se adjunta una imagen al segundo 0.9 de simulación; es decir un tiempo de inspiración de 0.4 segundos, momento donde la medicina está siendo inspirada. (Ver Curva 6)

La evolución completa de este efecto para el caso infantes se puede ver en los videos adjuntados en link en el Anexo A: Videos.

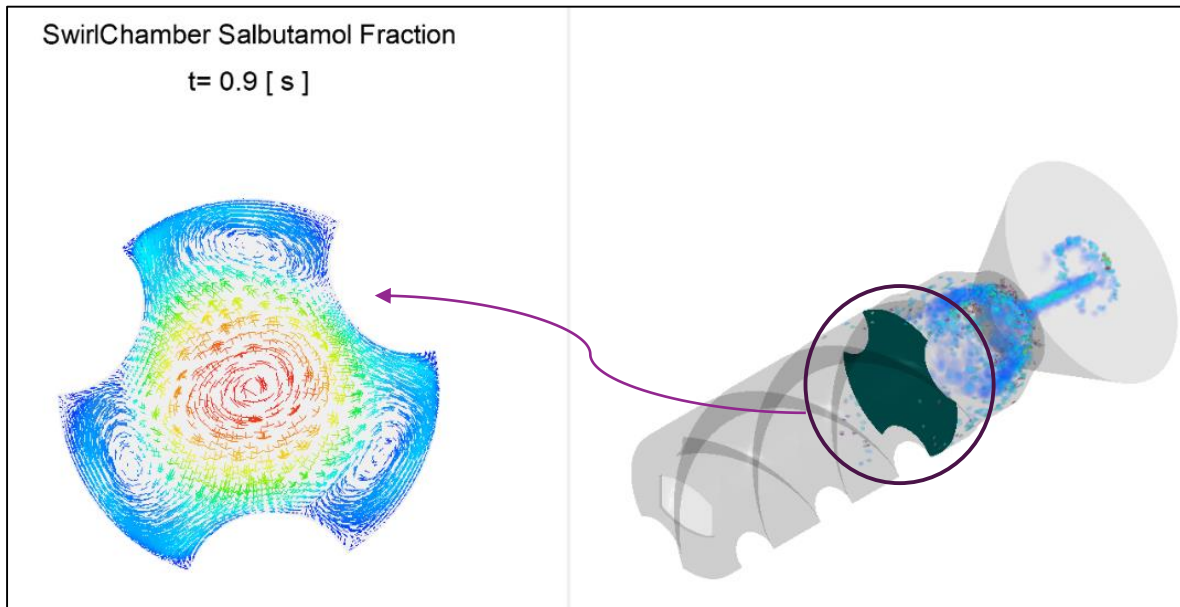


Figura 26: Efecto "Swirl". Cámara SwirlChamber, Caso Adultos.

9 CONCLUSIÓN

Luego del desarrollo del modelo multifásico no estacionario para la simulación de la inyección de aerosoles en una cámara espaciadora y su inspiración por pacientes adultos e infantes, se logró comparar las eficacias de inhalación en los dos diseños de cámaras: uno comercial y otro modificado para introducir rotación axial en el flujo de aire.

Los resultados indicaron que, en cuanto a la **EFICACIA DE INHALACIÓN**; para el caso **INFANTES** la mejora alcanza casi un **8%**. Para el caso del flujo inspiratorio de un **ADULTO** este porcentaje mejora en un **6 %**.

Además se puede destacar que para el caso de infantes la deposición de partículas dentro de la cámara SwirlChamber se reducen en un 7.5%. Para el caso del adulto, también se presenta una mejora. En la SwirlChamber un 11% de la medicina inyectada se aloja en las paredes mientras que en la cámara Aerochamber este porcentaje se eleva a un 17%.

Asimismo, se pudo observar la presencia del efecto de rotación que inducen las virutas del diseño modificado; siendo estas las causantes de la superioridad del diseño SwirlChamber por sobre el modelo comercial AeroChamber.

En conclusión se verificaron las hipótesis propuestas en el presente trabajo observando una mejoría en la eficacia de inhalación; una reducción en el porcentaje de deposición de partículas en las paredes y la presencia del efecto de rotación en el dispositivo espaciador con modificaciones de diseño en la cámara aerodinámica.

10 TRABAJOS FUTUROS

Con el objetivo de profundizar el estudio realizado se propone considerar los siguientes puntos como trabajos a realizar en el futuro:

- Analizar otras modificaciones en la geometría helicoidal buscando optimizar la eficacia de inhalación.
- Realizar estudios que incluyan el modelado del tracto orofaríngeo para estudiar la cantidad de medicación que llega a los pulmones.
- Trabajar en forma interdisciplinaria con especialistas en neumonología y compartir resultados y conclusiones.
- Validar el modelo contra datos experimentales.

11 BIBLIOGRAFÍA

1. **(OMS), Organización Mundial de la Salud.** <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/>. [En línea] 2017.
2. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* **GINA, Global Initiative for Asthma.** 2016.
3. **Virchow J. C., Crompton G. K., Dal Negro R., Pedersen S., Magnan A., Seidenberg J.,** Importance of inhaler devices in the management of airway. *Respiratory medicine.* 2008, 102, págs. 10-19.
4. **West, John B.** *Fisiología Respiratoria.* s.l. : Panamericana, 2005.



5. **Grotberg, JB.** *Respiratory mechanics and gas exchange.* . 2004.
6. *Pharmaceutical inhalation aerosol technology.* **Hickey, AJ.** CRC Press, 2003.
7. **Mitchell, JP y Nagel, MW.** *Particle size analysis of aerosols from medicinal.* 2004.
8. **Estados Unidos, Departamento de Salud y Servicios Humanos.** National Heart Lung and Blood Institute. [En línea] Mayo de 2015.
9. *VII Curso de Educadores en Asma.* **Rueda, Esteban S, Valverde Molina, J y Lopez-Seyller, M.** Sevilla : s.n., 2010.
10. *An Experimental Characterisation of the Velocities of the Spray Issued from a Pressurised Metered-dose Inhaler.* **Crosland, BM.** Carleton University (Canada) : s.n., 2008.
11. *Early lung absorption profile of non-cfc salbutamol via small and large volume plastic spacer devices.* . **Lipworth, BJ y Clark, DJ.** s.l. : British journal of clinical pharmacology, 1998.
12. *Principles of metered-dose inhaler design.* **Newman, SP.** s.l. : Respiratory care, 2005.
13. *Aerosol inhalation from spacers and valved holding chambers requires few tidal breaths for children.* **Schultz, A, y otros.** s.l. : Pediatrics, 2010.
14. *The Importance of Nonelectrostatic Materials in Holding Chambers for Delivery of Hydrofluoroalkane Albuterol.* **Rau, JL, y otros.** s.l. : Respiratory Care, 2006.
15. *Mémoire sur les lois du mouvement des fluides.* **Navier, C.L.M.H.** s.l. : Acad. Sci. Inst., 1822.
16. *On the theories of internal friction of fluids in motion.* **Stokes, G. G.** Cambridge : s.n., 1845.
17. **NASA.** [En línea] <https://www.grc.nasa.gov/www/k-12/airplane/nseqs.html>.
18. **Launder, B. E. y Spalding, D. G.** *The numerical computation of turbulent flows.*

19. *Two-Equation Eddy-Viscosity Turbulence Models for Engineering Applications*. **Menter, F. R.** s.l. : AIAA Journal, 1994.

20. *Eulerian and lagrangian predictions of particulate two-phase flows: a numerical study*. **Durst, F, Miloievic, D y Sch€onung, B.** s.l. : Applied Mathematical Modelling, 1984.

21. **Crowe, CT, y otros.** *Multiphase flows with droplets and particles*. FL, USA : CRC Press, 2011.

22. *Computational analyses of a pressurized metered dose inhaler and a new drug-aerosol targeting methodology*. **Kleinstreuer, C, Shi, H y Zhe, Z.** s.l. : J Aerosol Med, 2007.

23. *A pilot study to assess lung deposition of HFA-beclomethasone and CFC-beclomethasone from a pressurized metered dose inhaler with and without add-on spacers and using varying breathhold times*. **Leach, CL y Colice, GL.** s.l. : J Aerosol Med Pulm Drug Deliv., 2010.

24. *Respiratory deposition patterns of salbutamol pMDI with CFC and HFA-134a formulations in a human airway replica*. **Cheng, YS, y otros.** s.l. : J Aerosol Med, 2001.

25. *pMDI Sprays: Theory, experiment and numerical simulation*. **Oliveira RF, Teixeira SF, Teixeira JC, Silva LF, and Antunes.** Casablanca, Morocco : Advances in Modeling of Fluid Dynamics, 2012.

26. **Inc., Ansys.** Skewness. [En línea]
https://www.sharcnet.ca/Software/Ansys/16.2.3/en-us/help/wb_msh/msh_skewness.html#msh_Skew_Exam.

27. —. Orthogonal Quality. [En línea]
https://www.sharcnet.ca/Software/Ansys/16.2.3/en-us/help/wb_msh/msh_orthogonal_quality.html.

28. *Characterization of the Spray Velocities from a Pressurized Metered-Dose Inhaler*. **Brian Michael Crosland, M.A.Sc., Matthew Ronald Johnson, Ph.D., and**

Edgar Akio Matida, Ph.D. 2, s.l. : JOURNAL OF AEROSOL MEDICINE AND PULMONARY DRUG DELIVERY, 2009, Vol. 22.

29. **Department of Physiology, McGill University.** MECHANICAL ASPECTS OF BREATHING. [En línea] <http://www.medicine.mcgill.ca/physio/resp-web/TEXT3.htm>.

30. **Portal de Salud y Medicina Onmeda.** Onmeda.es. [En línea] Abril de 2017.



ANEXO A: Videos

Los videos obtenidos se subieron a la red “Vimeo”. Para acceder a ellos se debe ingresar la siguiente contraseña: “*aerocamaras*”

- Concentración de Salbutamol, comparación en ambas cámaras para el caso Adultos: “*Estudio AeroCámaras en Adultos*” <https://vimeo.com/238830132>
- Concentración de Salbutamol, comparación en ambas cámaras para el caso Niños: “*Estudio AeroCámaras en Niños*” <https://vimeo.com/238830482>
- Concentración de Salbutamol en las cámaras vs Concentración de salbutamol en las paredes para el caso infantes: “*Concentración de Salbutamol en Cámaras vs en Paredes - Estudio Aerocámaras*” <https://vimeo.com/238832081>
- Efecto de Rotación para el caso infantes: “*Efecto de Rotación Axial-SwirlChamber Caso Niños*” <https://vimeo.com/238831282>