

Simulação do Escoamento em Inaladores para Asmáticos

Duarte Nuno Ferreira da Silva Santos

Relatório do Projecto Final

Orientador: Doutor Armando Santos

Doutor Szabolcs Varga



FEUP

Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Engenharia Mecânica

Julho e 2009

Agradecimentos

Obrigado,

Aos meus pais e irmão por toda a paciência e compreensão por todos os fins-de-semana sem regressar a casa.

Aos meus orientadores para este projecto por me encaminharem no caminho correcto para a realização deste trabalho.

Aos meus amigos, com quem pouco convivi desde que comecei a realizar este projecto.

Aos meus colegas de curso e de outros cursos que me ajudaram a compreender alguns aspectos fulcrais acerca do tema tratado.

Resumo

As preparações pressurizadas para inalação são uma das terapêuticas para a asma. Melhorias na concepção destes dispositivos podem partir da simulação numérica do escoamento nestes inaladores, recorrendo a *Computational Fluid Dynamics* (CFD).

Neste trabalho então descritos os passos realizados para uma simulação simplificada desse escoamento em inaladores para asmáticos. Apenas se simulou o escoamento do propelente, o gás liquefeito que transporta o medicamento, com vista a compreender como se processa a sua dispersão no ar. Começa-se pela abordagem ao modo de funcionamento e princípios físicos patentes nestes dispositivos para, dessa forma, definir o modelo matemático a utilizar na simulação. Efectua-se depois a simulação numérica e analisam-se os resultados, comparando-os com dados experimentais provenientes de outros autores.

Os resultados permitem caracterizar os campos de velocidades quer para o escoamento da fase contínua (o ar), quer das partículas (fase discreta), bem como retirar conclusões quanto ao efeito de alguns parâmetros, nomeadamente, do diâmetro das partículas. Analisam-se esses efeitos através de perfis de velocidades em vários pontos do campo de velocidades.

Mostra-se a utilidade do CFD para eventuais melhorias nos inaladores para asmáticos e a validade deste modelo simplificado.

Abstract

Treatment of asthma can be made by using pressurized metered dose inhalers (pMDI). Computational Fluid Dynamics (CFD) can have an important role in improvements of pMDI design.

In this work, the steps towards a simplified simulation of the flow in pMDI's are described. Only the propellant flow was considered to understand how its dispersion on quiescent air is made. We start by approaching the physical principles of the pMDI to define a mathematical model to be used in the simulation. Numerical simulation is then carried out and the results were compared with experimental data from other authors.

The benefit of using CFD to improve the design of pMDI's is demonstrated in this work. It is also proved that the simplified model used is valid. It was found that the particle diameter has a fundamental role in both geometrical and velocity characteristics of the aerosol flow. It is described how the particle diameter influences those characteristics.

Índice

Lista de Tabelas	1
Lista de Figuras	2
Nomenclatura.....	4
1. Introdução.....	5
2. O problema	6
2.1. A Asma	6
2.1.1. Sistema Respiratório e Respiração	6
2.1.2. Caracterização da Asma e dos seus tratamentos	7
2.1.3. Tratamento da Asma.....	8
2.2. Questão em estudo	8
2.2.1. O aerossol.....	9
2.3. Preparações Pressurizadas para o tratamento da asma	10
2.4. Abordagem CFD.....	14
2.4.1. Ferramentas utilizadas	16
3. Modelo Matemático.....	17
3.1. Modelação da Fase Contínua (Ar)	17
3.2. Modelo de Turbulência.....	17
3.3. Modelação da Fase Discreta (HFA-134a)	19
3.4. Domínio de Escoamento e Condições de Fronteira.....	21
3.5. Materiais	25
4. Apresentação e Discussão de Resultados	28
4.1. Escoamento da fase contínua.....	28
4.2. Velocidades do escoamento da fase discreta	31
4.3. Características geométricas do escoamento da fase discreta	37
6. Conclusões e sugestões de trabalhos futuros	41
7. Referências	42
ANEXO : Perfis de velocidades axiais para diâmetros de partículas de 1 e 5 μm	43

Lista de Tabelas

Tabela 1-Propriedades da Injecção.....	21
Tabela 2- Propriedades das condições de fronteira da entrada e saída de pressão.....	25
Tabela 3-Propriedades Físicas do Ar.....	26
Tabela 4-Propriedades Físicas do HFA134a.	27
Tabela 5- Velocidade média do escoamento da fase contínua (ar) para várias localizações axiais.....	29
Tabela 6-Velocidades médias de diferentes diâmetros de partículas a várias distâncias do orifício do difusor.	32
Tabela 7- Características Geométricas da injecção	40

Lista de Figuras

Figura 1-O sistema respiratório [2].	6
Figura 2-Alvéolo pulmonar e rede de capilares [2].	7
Figura 3-Vias aéreas normais e inflamadas devido à asma [3].	7
Figura 4-Exemplos da expulsão do medicamento de inaladores para asmáticos [2].	9
Figura 5-Recipiente do sistema de propulsão em estudo.	12
Figura 6a) e b)- Válvula doseadora de inaladores para asmáticos [4].	12
Figura 7-Actuador: Conjunto do Aplicador e do Recipiente.	13
Figura 8- Difusor do inalador.	13
Figura 9- Geometria Típica do difusor, representando o acoplamento com o recipiente	14
Figura 10- Sequencia de imagens da actuação do inalador em estudo obtidas no âmbito do presente trabalho.	22
Figura 11-omínio de escoamento cotado.	22
Figura 12-Pormenor do domínio de escoamento cotado.	22
Figura 13-Malha utilizada na simulação.	23
Figura 14-Pormenor do difuso e bocal na malha.	23
Figura 15-Condições de fronteira aplicados na fase contínua.	24
Figura 16-Condições de fonteira aplicadas para a fase contínua junto do difusor.	24
Figura 17-Diagrama T-s do R134a com a evolução termodinâmica do propelente.	26
Figura 18- Contornos da velocidade da fase contínua (ar) nas imediações do inalador.	28
Figura 19- Velocidades axiais vs Posição radial para uma distância axial de 2,5 mm do bocal.	29
Figura 20- Velocidades axiais vs Posição radial para uma distância axial de 7,5 mm do bocal.	30
Figura 21- Velocidades axiais vs Posição radial para uma distância axial de 12,5 mm do bocal.	30
Figura 22- Velocidades axiais vs Posição radial para uma distância axial de 17,5 mm do bocal.	31
Figura 23- Ilustração da Velocidade da partícula vs. distância ao orifício do difusor para 3 diâmetros de partícula diferentes.	32
Figura 24-Velocidade vs distância para diferentes tipos de propelente (adaptado de [22]).	33
Figura 25-Perfil de Velocidade Axial obtido a 2,5 mm do bocal para partículas com 1 µm de diâmetro. A linha representa uma regressão polinomial de 2º grau.	34
Figura 26-Perfil de Velocidade Axial obtido a 7,5 mm do bocal para partículas com 1 µm de diâmetro. A linha representa uma regressão polinomial de 2º grau.	34
Figura 27-Perfil de Velocidade Axial obtido a 12,5 mm do bocal para partículas com 1 µm de diâmetro. A linha representa uma regressão polinomial de 2º grau.	35
Figura 28-Perfil de Velocidade Axial obtido a 17,5 mm do bocal para partículas com 1 µm de diâmetro. A linha representa uma regressão polinomial de 2º grau.	35
Figura 29- Representação do perfis de velocidades axiais para várias localizações axiais 2 ms após actuação do inalador (adaptada de[21]).	36
Figura 30-Ângulo e Direcção do spray (adaptada de [21]).	37
Figura 31- Ângulo da Dispersão das partículas com diâmetro de 1µm.	38
Figura 32-Dispersão das partículas com diâmetro de 3µm e identificação consoante o tempo de permanência no domínio de escoamento.	38

Figura 33- Dispersão das partículas com diâmetro de $5\mu\text{m}$ e identificação consoante o tempo de permanência no domínio de escoamento.	39
Figura 34- Obtenção do ângulo do spray através de uma imagem do escoamento real.	39
Figura A.1- Velocidade axial instantânea das partículas de aerossol com $3\mu\text{m}$ de diâmetro a uma distância axial de $2,5\text{ mm}$ do bocal. A linha representa uma regressão polinomial de 2° grau.	43
Figura A.2- Velocidade axial instantânea das partículas de aerossol com $3\mu\text{m}$ de diâmetro a uma distância axial de $7,5\text{ mm}$ do bocal. A linha representa uma regressão polinomial de 2° grau.	43
Figura A.3- Velocidade axial instantânea das partículas de aerossol com $3\mu\text{m}$ de diâmetro a uma distância axial de $12,5\text{ mm}$ do bocal. A linha representa uma regressão polinomial de 2° grau.	44
Figura A.4- Velocidade axial instantânea das partículas de aerossol com $3\mu\text{m}$ de diâmetro a uma distância axial de $17,5\text{ mm}$ do bocal. A linha representa uma regressão polinomial de 2° grau.	44
Figura A.5- Velocidade axial instantânea das partículas de aerossol com $5\mu\text{m}$ de diâmetro a uma distância axial de $2,5\text{ mm}$ do bocal. A linha representa uma regressão polinomial de 2° grau.	45
Figura A.6- Velocidade axial instantânea das partículas de aerossol com $5\mu\text{m}$ de diâmetro a uma distância axial de $7,5\text{ mm}$ do bocal. A linha representa uma regressão polinomial de 2° grau.	45
Figura A.7- Velocidade axial instantânea das partículas de aerossol com $5\mu\text{m}$ de diâmetro a uma distância axial de $12,5\text{ mm}$ do bocal. A linha representa uma regressão polinomial de 2° grau.	46
Figura A.8- Velocidade axial instantânea das partículas de aerossol com $5\mu\text{m}$ de diâmetro a uma distância axial de $17,5\text{ mm}$ do bocal. A linha representa uma regressão polinomial de 2° grau.	46

Nomenclatura

Variáveis

C_D	Coefficiente de Arrasto
d_p	Diâmetro das partículas (m)
D	Diâmetro do orifício do difusor
\vec{g}	Vector da aceleração gravítica (m/s ²)
h	Entalpia específica (kJ/kg)
I	Matriz Identidade
k_{ef}	Condutividade efectiva (W/mK)
k	Energia cinética turbulenta (m ² /s ²)
l	Escala de comprimento de turbulência (m)
p	Pressão (Pa)
t	Tempo (s)
T	Intervalo de tempo (s)
T_L	Intervalo de tempo <i>Lagrangian time scale</i> estimado pelo FLUENT (s)
\vec{v}	Vector velocidade (m/s)
\bar{v}	Velocidade média turbulenta (m/s)
v'	Velocidade flutuante turbulenta (m/s)
v_p	Velocidade da partícula (m/s)
ϵ	Taxa de dissipação da energia cinética turbulenta (m ² /s ³)
μ	Viscosidade efectiva (Pa.s)
μ_t	Viscosidade turbulenta (Pa.s)
ρ	Massa volúmica (kg/m ³)
ρ_p	Massa volúmica da partícula (kg/m ³)
$\bar{\tau}$	Tensão de Corte (Pa)
τ	Tempo de relaxação da partícula
τ_e	Tempo de existência de um vórtice
ϕ_D	Factor relacionado com o coeficiente de arrasto, o diâmetro da partícula e com o Número de Reynolds da partícula

1. Introdução

A asma é uma doença crónica, que segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) afecta cerca de 300 milhões de pessoas [1]. Esta patologia é caracterizada pela inflamação das vias respiratórias, provocando a obstrução do fluxo de ar nas vias aéreas, o que se manifesta em pieira, dispneia, aperto torácico e tosse. As crises de asma são despoletadas ou agravadas, essencialmente por factores ambientais tais como: exposição aos ácaros do pó doméstico, fumo, pólen ou alterações de temperatura, mas também pelo exercício físico, pêlo ou penas de animais, infecções virais, emoções fortes ou fármacos.

O alívio dos sintomas das crises de asma pode ser espontâneo ou mediante tratamento. Os medicamentos são prescritos consoante o grau de asma do paciente e podem ser comprimidos, xaropes, inaladores com ou sem aerossóis.

Um inalador é um dispositivo que administra o medicamento para a asma directamente nas vias respiratórias, proporcionando um alívio rápido dos sintomas. A eficácia dos inaladores depende de vários factores, incluindo a forma como estes são utilizados pelo paciente, sendo muitas vezes necessária uma fase de aprendizagem para uma correcta utilização dos mesmos. É portanto essencial, para melhorar a sua eficácia, conhecer a dispersão do medicamento e a sua deposição nas vias aéreas. O estudo do escoamento do medicamento nas vias respiratórias é um problema da Mecânica de Fluidos, que pode ser abordado de uma forma experimental ou por modelação numérica. Nas últimas décadas, o CFD (*Computational Fluid Dynamics*) provou ser uma ferramenta poderosa para estudar escoamentos relativamente complexos, tais como os que estão em jogo nesta problemática. Sendo assim, a simulação pode ser um bom ponto de partida para eventuais melhorias no funcionamento e *design* do inalador permitindo um alívio mais eficaz das crises de asma.

Neste trabalho efectua-se um estudo numérico em CFD dos inaladores pressurizados, estando centrado apenas na forma como o propelente é expulso do inalador, analisando a pluma de aerossol e a dispersão das partículas do propelente. Trata-se de um estudo simplificado com o objectivo de avaliar se o recurso a CFD é uma boa opção para simular estes casos.

Partiu-se da observação directa da pluma de aerossol de um inalador comercial e da pesquisa de soluções para problemas similares para a definição de um modelo computacional. Considerou-se um modelo matemático, com as simplificações de regime permanente e axissimetria. Simulou-se a injeção de partículas do propelente através do orifício do difusor para um domínio de escoamento exterior ao inalador, cuja geometria se aproximava à observada a partir do referido inalador comercial.

Obtiveram-se os resultados para a simulação, tendo sido comparados a resultados experimentais de problemas semelhantes para avaliar a qualidade da solução.

No capítulo 2 descrevem-se primeiramente a doença da asma e os seus tratamentos. De seguida, analisa-se como é composto o dispositivo de tratamento da asma em estudo e a forma como o CFD simula escoamentos. É apresentado no capítulo 3 o modelo matemático adoptado, bem como as suposições e simplificações efectuadas. Os resultados são apresentados e discutidos no capítulo 4 e finaliza-se, no capítulo 5, com as conclusões atingidas durante a realização deste trabalho e com sugestões para trabalhos futuros.

2. O problema

2.1. A Asma

2.1.1. Sistema Respiratório e Respiração

A respiração é o processo pelo qual os seres vivos efectuam as trocas gasosas entre o meio circundante e a corrente sanguínea, inalando ar (que contém oxigénio). As trocas gasosas são efectuadas pelo sistema respiratório, representado na figura 1.

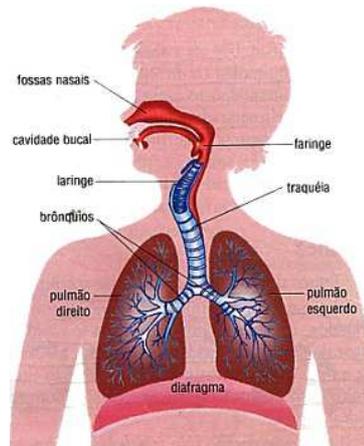


Figura 1-O sistema respiratório [2].

O Sistema Respiratório é formado por:

- **Fossas Nasais:** duas cavidades paralelas que começam nas narinas e acabam na faringe. Possuem um revestimento de células mucosas e ciliadas que têm como função filtrar, aquecer e humedecer o ar;
- **Faringe:** comum ao sistema respiratório e digestivo. O ar inspirado através da boca ou narinas atravessa a faringe antes de atingir a laringe;
- **Laringe:** é a continuação da faringe, possui as cordas vocais;
- **Traqueia:** é um tubo com cerca de 1,5 cm de diâmetro e 10 a 12 cm de comprimento. As suas paredes são reforçadas por anéis cartilágeos. Possui, células mucosas e ciliadas que têm a função de humedecer o ar, reter as partículas estranhas e expulsá-las para o exterior;
- **Brônquios e Bronquíolos:** No final, a traqueia bifurca-se em dois brônquios e estes penetram nos pulmões, ramificando-se em bronquíolos;
- **Pulmões:** Nos seres humanos, são órgãos esponjosos com aproximadamente 25 cm de comprimento, e são envolvidos por uma membrana, a pleura. No interior dos pulmões, cada bronquíolo termina em pequenas bolsas, os alvéolos pulmonares (figura 2), sendo estes envolvidos por uma rede de capilares, onde se processa a hematose pulmonar, o ar atmosférico, atingindo os alvéolos, atravessa a sua parede e penetra nos capilares, entrando para os alvéolos o dióxido de carbono.

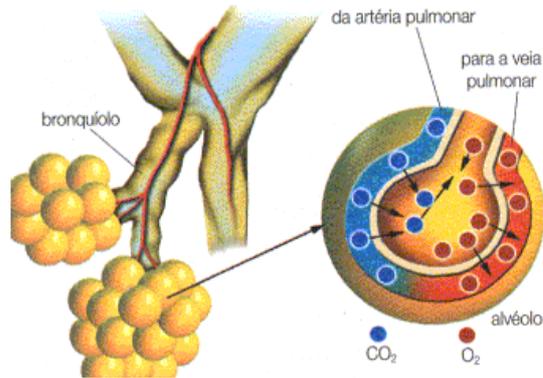


Figura 2-Alvéolo pulmonar e rede de capilares [2].

A respiração é constituída por dois mecanismos: A inspiração e a expiração. Na inspiração, dá-se a contracção dos músculos intercostais e a contracção e abaixamento do diafragma, provocando o levantamento das costelas e do esterno e o conseqüente aumento de volume da cavidade torácica e dos pulmões, havendo uma redução da pressão no interior destes, forçando a entrada do ar. Durante a expiração, todo o processo é o inverso e leva ao aumento da pressão no interior dos pulmões e a expulsão do ar.

2.1.2. Caracterização da Asma e dos seus tratamentos

Como já referido, asma caracteriza-se pela inflamação das vias respiratórias. Durante uma crise de asma, os músculos que rodeiam as vias aéreas contraem-se e ocorre uma produção elevada de muco, o que causa uma diminuição do fluxo de ar que as atravessa, situação que se pode verificar na figura 3.



Figura 3-Vias aéreas normais e inflamadas devido à asma [3].

Esta doença tem vários graus de intensidade [4]:

- **Grau 1: Asma Intermitente**

Os sintomas surgem menos de uma vez por semana ou o doente acorda com os sintomas duas ou menos vezes por mês, ficando assintomáticos nos períodos entre sintomas;

- **Grau 2: Asma Persistente Ligeira**

Os sintomas surgem uma ou mais vezes por semana, mas menos de uma vez por dia. O doente acorda durante a noite mais de duas vezes por mês;

- **Grau 3: Asma Persistente Moderada**

Os sintomas são diários. O doente acorda com os sintomas durante a noite mais de uma vez por semana e necessita de utilizar diariamente medicamentos. As crises afectam a actividade diária habitual;

- **Grau 4: Asma Persistente Grave**

Os sintomas são permanentes. O doente acorda frequentemente com os sintomas durante a noite e a sua actividade diária encontra-se limitada.

2.1.3. Tratamento da Asma

O tratamento da asma primordial é o evitar tudo o que pode desencadear um ataque de asma. No entanto isto nem sempre é possível. De acordo com o grau de asma do paciente, são prescritos um ou mais medicamentos. Estes podem ser do tipo [5]:

- **Imunoterapia:** vacinas específicas ou anti-alérgicas, que se destinam a modificar a resposta do organismo ao agente causador da doença;
- **Medicamento profilático** (anti-inflamatórios): tomados regularmente para evitar o surgimento de crises de asma, evitando a inflamação dos brônquios. São utilizados os corticosteróides por via inalatória, os anti-leucotrienos (via oral) e o cromoglicato dissódico (inalado);
- **Medicamentos sintomáticos** (broncodilatadores): utilizados durante a ocorrência de um ataque de asma. São medicamentos que devem ser usados por via inalatória, sendo os mais comuns os inaladores de pó seco e as preparações pressurizadas para inalação, as vulgares “bombas de asma”.

2.2. Questão em estudo

A questão central tratada neste projecto consistia na simulação numérica do jacto do medicamento em inaladores de tipo comercial para asmáticos, tendo-se concentrado essencialmente em verificar como era feita a expulsão do medicamento e a sua dispersão no

meio envolvente. Conhecer esta dispersão é a primeira fase para eventuais melhorias na concepção dos inaladores, isto é, só após estar definida a forma como o medicamento é expulso do inalador, é que faz sentido modelar as vias aéreas humanas e a forma como o medicamento é conduzido da cavidade bucal até aos pulmões. A figura 4 demonstra a expulsão do medicamento de dois tipos de inaladores comerciais usando dois propelentes distintos.



Figura 4-Exemplos da expulsão do medicamento de inaladores para asmáticos [2].

2.2.1. O aerossol

Um aerossol pode ser definido como uma partícula sólida ou líquida suspensa no ar. Está-se portanto perante um sistema bifásico, constituído pelas partículas e pelo gás onde estas estão em suspensão [6]. Como foi dito anteriormente, o tratamento da asma pode ser feito recorrendo a dispositivos que se baseiam na geração de aerossol para administrar o medicamento ao paciente. Utilizar este método traz vantagens, como o facto de ser seguro e prático, de ser de rápida acção no alívio das crises, de reduzir reacções adversas ao medicamento e de necessitar de doses mais pequenas de medicamento, pois a absorção é feita nos pulmões e portanto mais eficiente do que por outras vias. No entanto, a sua concepção apresenta algumas dificuldades, principalmente quando se pretende maximizar a deposição do medicamento nos pulmões.

Vários factores afectam a deposição das partículas podendo estes ser divididos em dois grupos: factores determinados pelo paciente e factores devido às propriedades do aerossol. Este último grupo será objecto de análise.

As propriedades globais do aerossol como a viscosidade e a densidade variam imperceptivelmente das do ar puro [7]. No entanto, as propriedades das partículas, como o seu tamanho, forma e densidade influenciam o seu comportamento.

A propriedade mais determinante na caracterização do movimento de um aerossol e da sua deposição é o diâmetro das partículas. Se este for muito elevado, a deposição dá-se principalmente na boca e garganta, enquanto se as partículas forem demasiado pequenas, serão inaladas e exaladas havendo pouca deposição nos pulmões. A quantidade de partículas por unidade de volume (concentração do aerossol) pode também afectar o destino das

partículas, isto porque se a concentração do aerossol for muito elevada, pode provocar tosse impedindo a sua inalação.

O tamanho das partículas de um aerossol varia tipicamente entre 2 nm e 100 μm [6], mas para serem eficazes no tratamento de doenças, necessitam de atingir os alvéolos pulmonares e para isso, o seu diâmetro deve ser menor do que 5 μm [8]. Importa referir que, em geral, quando se utilizam aerossóis para o tratamento de doenças, estes não são monodispersos (um único diâmetro de partículas) mas sim polidispersos, o que significa que contém partículas com diâmetros diferentes. Esta variação de diâmetro é tratada estatisticamente sendo que se pode aproximar a sua distribuição a uma distribuição log-normal ou então Roslin-Rammer [9].

2.3. Preparações Pressurizadas para o tratamento da asma

O tratamento das crises de asma pode, como foi mencionado anteriormente, ser feito com recurso a preparações pressurizadas para inalação. Estas começaram a ser utilizadas no decorrer da década de 50 do século passado e tornaram-se no medicamento mais comum para o tratamento das crises de asma [10]. A sua concepção não mudou muito desde então, sendo os seus principais constituintes:

- Propelente ou propulsor;
- Recipiente;
- Válvula;
- Actuador;
- Difusor;
- Aplicador;
- Concentrado.

Seguidamente, estes componentes são descritos com mais detalhe.

Propelente

Os gases propulsores podem ser comprimidos (Dióxido de Carbono, Protóxido de Azoto ou Azoto) ou liquefeitos.

À medida que se utiliza o medicamento, a massa de gás diminui. Assim, mantendo-se o volume do recipiente a temperatura a que se encontra o gás, o que faz com que a pressão diminua. Isto leva à diminuição da propulsão e ao estreitamento do leque de aspersão até que deixe de ser possível conseguir expulsar o gás que ainda permanece no recipiente. Esta diminuição da propulsão deve-se ao facto de os gases comprimidos obedecerem à Lei dos Gases Perfeitos.

Nos gases liquefeitos, esta diminuição da pressão não ocorre, uma vez que obedecem à Lei de Raoult, existindo equilíbrio entre a fase gasosa e líquida. Assim, à medida que as moléculas de propelente vão saindo do recipiente, o equilíbrio entre gás e líquido mantém a pressão

constante no interior. Esta alternativa é mais atractiva para os fármacos pois garante um transporte constante do medicamento.

Na escolha do propelente deve-se ter em contas certas características [11]:

- **Toxicologia Benigna:** uma vez que o propelente corresponde a cerca de 99% da preparação inalada para o tratamento da asma, é imperativo que este não tenha efeitos nefastos no paciente;
- **Ponto de ebulição:** deve ser entre -30°C e -15°C . Fora deste intervalo pode levar a uma atomização insuficiente do propelente, levando à formação de agregados grosseiros da substância activa do medicamento. Pode ainda conduzir a uma elevada velocidade da pluma de aerossol, provocando, quer um quer outro caso uma deposição indesejada do medicamento, não atingindo os pulmões, onde é absorvido na corrente sanguínea;
- **Solubilidade:** dependendo do tipo de formulação, o medicamento deve ser totalmente solúvel ou totalmente insolúvel no propelente. Se o sistema propelente-medicamento for apenas parcialmente solúvel, pode ocorrer uma cristalização exagerada do medicamento no interior do recipiente, comprometendo a sua expansão.
- **Não inflamáveis:** propelentes inflamáveis são muito perigosos especialmente no caso dos medicamentos inalados;
- **Densidade:** No caso de o medicamento ser insolúvel na fase líquida do propelente, as suas densidades devem ser semelhantes (tipicamente 1,2-1,4), para que o medicamento se encontre em suspensão no propelente, evitando-se que este se aglomere na parte superior ou inferior do recipiente.

No passado, os propelentes que cumpriam os requisitos anteriores eram os clorofluorcarbonetos (CFC11, CFC12 e CFC114, por exemplo). Em meados da década de 1980, provou-se que a utilização exagerada de CFC's comprometia seriamente a camada de ozono, provocando a sua destruição e a perda de protecção contra a radiação UV-B. Houve, desde então, a substituição progressiva dos CFCs por outros compostos, nomeadamente os hidrofluorcarbonetos (HFC), também conhecidos por hidrofluoralcenos (HFA). De entre os vários hidrofluoralcenos, os que mais se assemelham ao CFC11 e CFC12 são o HFA134a e o HFA227ea. Com a introdução destes novos propelentes, embora possuam algumas propriedades parecidas com os CFCs, os medicamentos, a sua composição e a forma como eram administrados ao paciente tiveram que ser reformulados devido a diferentes propriedades de solubilidade dos medicamentos nestes propelentes e ainda pela diferente forma de pulverização (como se viu na figura 4).

O sistema de propulsão em estudo é uma suspensão pressurizada para inalação, cujo propelente é o HFA134a.

Recipiente

Segundo a Farmacopeia Portuguesa VIII [12] os recipientes para preparações farmacêuticas pressurizadas devem ser estanques e resistentes à pressão interna. Deverão ser também

compatíveis com o seu conteúdo. No caso do sistema em estudo, o recipiente (representado na figura 5) é de alumínio.



Figura 5-Recipiente do sistema de propulsão em estudo.

Válvulas

Neste tipo de aplicações, e como importa administrar uma dose exacta de medicamento ao paciente, o inalador dispõe de uma válvula doseadora como a demonstrada nas figuras 6a) e 6b). Nestas válvulas, existe uma câmara doseadora (*Metering Chamber* na figura 6b), que contém a quantidade de aerossol libertada numa actuação do inalador e que corresponde a uma dose. Considerando que a câmara doseadora se encontra cheia, quando se pressiona o actuador, a mola comprime e o obturador (*Core*) isola essa câmara do resto recipiente, e o conteúdo da câmara é libertado devido à diferença de pressões entre o interior da câmara doseadora e o exterior. Ao libertar-se o actuador, a mola faz regressar o obturador à posição inicial e dá-se um novo enchimento da câmara. O diâmetro do obturador é dimensionado segundo o tipo de medicamento a administrar.

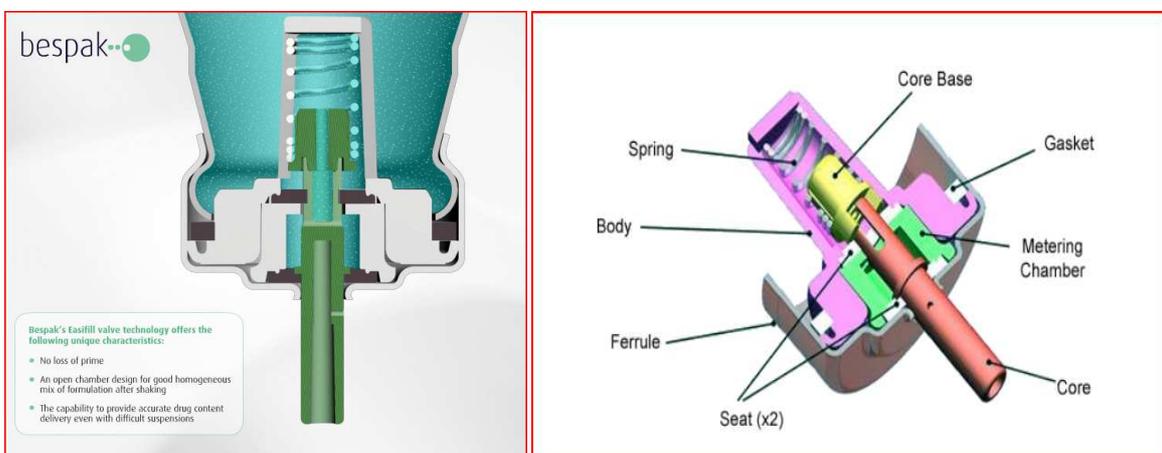


Figura 6a) e b)- Válvula doseadora de inaladores para asmáticos [4].

Actuador

O actuador corresponde à peça onde se exerce pressão para abrir a válvula e libertar o conteúdo do recipiente. No tipo de inalador estudado, o actuador é o conjunto do recipiente e do aplicador. O recipiente encaixa no aplicador e prime-se um contra o outro para abrir a válvula (figura 7).



Figura 7-Actuador: Conjunto do Aplicador e do Recipiente.

Difusor

O difusor (indicado na figura 8) é o orifício de saída do conteúdo do recipiente, estando no caso em estudo acoplado ao aplicador para a cavidade bucal.

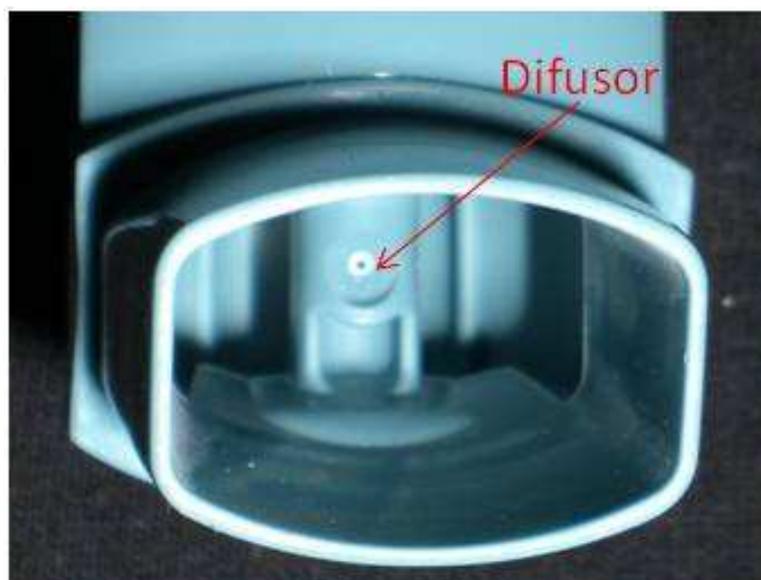


Figura 8- Difusor do inalador.

O difusor é responsável pela formação do aerossol e sua dispersão. Tipicamente, possui uma geometria como a indicada na figura 9.

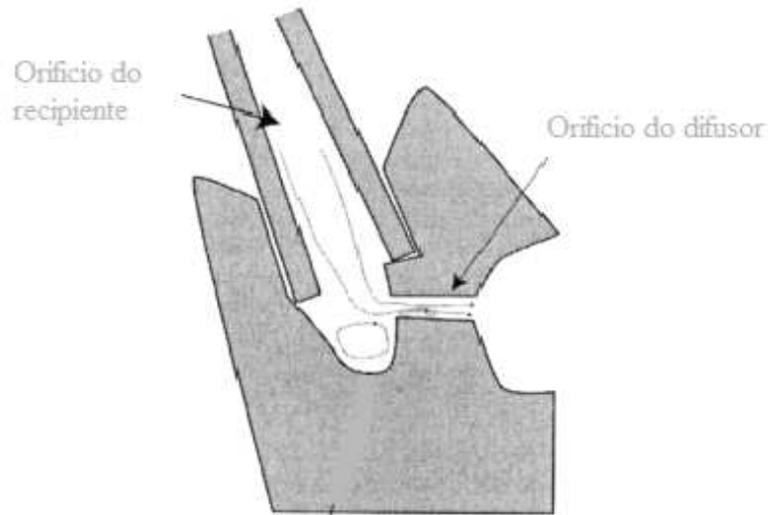


Figura 9- Geometria Típica do difusor, representando o acoplamento com o recipiente

Aplicador

O aplicador é a peça plástica onde se insere o recipiente e que possui também um adaptador bucal. Neste caso exerce também função de actuador. O aplicador está representado na figura 7.

Concentrado

O concentrado contém a substância, podendo esta estar total ou parcialmente dissolvida ou suspensa num determinado líquido ou em parte do propelente. O tipo de substância activa e o diâmetro das suas partículas vai condicionar diâmetro do obturador e do orifício da válvula e ainda o tipo de dispersão. No caso do medicamento em estudo, a substância activa é o Salbutamol e encontra-se em suspensão na fase líquida do propelente HFA134a.

2.4. Abordagem CFD

Neste trabalho, a expulsão do propelente do inalador foi estudado através de um modelo CFD. O CFD é uma abordagem macroscópica do escoamento de fluidos, onde as variáveis de interesse, pressão, velocidade e temperatura, estão descritas por um conjunto de equações diferenciais (Equações de Navier-Stokes). Só em casos relativamente simples é possível encontrar soluções analíticas (por exemplo, escoamento laminar num tubo circular), caso contrário têm que se aplicar técnicas numéricas, sendo os métodos mais utilizados as diferenças finitas, elementos finitos e volumes finitos. Em todos eles as equações diferenciais

são aproximadas a um sistema de equações algébricas, que são posteriormente resolvidas em pontos discretos no espaço/tempo.

Para desenvolver um modelo CFD é importante considerar:

- **Equações Governantes** – O ponto de partida de qualquer simulação CFD é a identificação do conjunto de equações diferenciais parciais envolvidas no escoamento em estudo;
- **Método de Discretização** – Os métodos de discretização mais comuns são o Método das Diferenças Finitas, o Método dos Elementos Finitos e o Método dos Volumes Finitos.
- **Discretização do domínio de escoamento (Malha Numérica)** – Definição do domínio computacional para pontos, elementos ou volumes, dependendo do método de discretização adoptado. É importante considerar o tipo de malha (estruturada ou não) e a densidade da malha.
- **Condição de Fronteira** – Define-se as propriedades do escoamento nas fronteiras, como na entrada ou saída.
- **Esforço e Convergência** – É necessário considerar a densidade da malha e os critérios de convergência pois estes influenciam directamente a qualidade da solução. Se por um lado, a escolha de uma malha demasiadamente fina e critérios de convergência muito apertados conduz a uma solução com maior qualidade, pode, por outro lado, levar a tempos de computação demasiado elevados o que pode não ser desejável.

Há pois que ter em conta que os resultados da simulação CFD são aproximados e não exactos. As razões para que os resultados obtidos não repliquem exactamente a “realidade” são:

- As equações diferenciais podem conter aproximações ou idealizações;
- São feitas aproximações no processo de discretização (truncatura);
- São usados métodos iterativos para resolver as equações discretizadas, e para estas se aproximarem cada vez mais à solução real são necessárias muitas iterações, o que pode tornar o processo excessivamente moroso.
- Existe uma incerteza em relação as condições de fronteira e aos parâmetros da simulação (por exemplo propriedades físicas).

Mediante estas limitações, é importante ter em conta que os resultados obtidos devem ser interpretados de forma crítica, pois sabe-se à partida que estes são aproximações da realidade. Pode-se no entanto, melhorar a qualidade das soluções. Consegue-se isso melhorando os modelos matemáticos, de discretização, usando malhas mais finas, ou aumentando a duração do processo iterativo. Estas melhorias resultam consequentemente no aumento recursos computacionais da máquina que realiza a simulação. Numa simulação CFD, é importante então, encontrar uma situação de compromisso entre os recursos computacionais e a precisão das soluções encontradas.

2.4.1. Ferramentas utilizadas

O domínio computacional e a respectiva malha foi gerada utilizando o GAMBIT (v.2.3.16, Fluent Inc., Lebanon, USA). A base da escolha do tipo de malha e da sua densidade teve por base a pesquisa bibliográfica e a definição das metas da simulação.

As propriedades físicas dos fluidos foram obtidas com os dados termodinâmicos do software EES (v.8.172-3D F-Chart Software, Madison, USA).

A solução do problema foi obtida com o programa FLUENT (v.6.3.26, Fluent Inc., Lebanon, USA). Este programa simula os escoamentos, baseando-se no Método dos Volumes Finitos [13]. Assim, o domínio é dividido em vários volumes de controlo finitos, definidos pela malha numérica e as equações diferenciais são aproximadas a um sistema de equações algébricas, sendo estas resolvidas nos pontos discretos da malha numérica. Os princípios de conservação definidos no modelo matemático são respeitados em todos os volumes de controlo assim como no domínio completo. Para detalhes acerca do método dos volumes finitos, refere-se o leitor para [14]

3. Modelo Matemático

Para a definição do modelo matemático, partiu-se da observação directa expulsão do medicamento do inalador. Foram feitas algumas suposições. Considerou-se o escoamento compressível, turbulento e axissimétrico. Como a massa de medicamento é muito pequena comparativamente com a massa de propelente, não se considerou a presença deste, mas somente a expulsão do propelente do inalador através do orifício do difusor. Para a simular a dispersão do propelente no ar utilizou-se um modelo de escoamento bifásico com a fase contínua (o ar) e a fase discreta (o propelente). Definiu-se então o modelo matemático a utilizar, como será explicado nas subsecções seguintes.

3.1. Modelação da Fase Contínua (Ar)

O escoamento do fluido é regido pelos princípios da conservação de massa, conservação da quantidade de movimento e conservação da energia (equações de Navier-Stokes)

Conservação de massa:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \vec{v}) = 0 \quad (1)$$

Conservação da quantidade de movimento:

$$\frac{\partial}{\partial t} (\rho \vec{v}) + \nabla \cdot (\rho \vec{v} \vec{v}) + \nabla p - \nabla \cdot (\bar{\tau}) - \rho \vec{g} = 0 \quad (2)$$

$$\bar{\tau} = \mu \left[(\nabla \vec{v} + \nabla \vec{v}^T) - \frac{2}{3} \nabla \cdot \vec{v} I \right] \quad (3)$$

Conservação da energia:

$$\frac{\partial}{\partial t} (\rho E) + \nabla \cdot (\vec{v} (\rho E + p)) = \nabla \cdot (k_{ef} \nabla T + (\bar{\tau} \cdot \vec{v})) \quad (4)$$

onde:

$$E = h - \frac{p}{\rho} + \frac{v^2}{2} \quad (5)$$

Para resolver as equações 1 a 5 são necessárias as condições fronteira adequadas. As condições fronteira aplicadas no trabalho estão explicadas na secção 3.7.

3.2. Modelo de Turbulência

O escoamento do jacto do inalador estudado é tipicamente turbulento e possui uma série de características diversas, sendo de realçar as seguintes[15]:

- **Irregular, aleatório e caótico:** O escoamento consiste num espectro de escalas de turbulência diferentes, cujos vórtices maiores são da ordem da geometria do

escoamento, sendo os menores dissipados em energia interna através de tensões viscosas. Não obstante este carácter caótico, o escoamento turbulento é descrito pelas equações de Navier-Stokes;

- **Difusividade:** Esta aumenta nos escoamentos turbulentos, o que significa que a taxa de dispersão das camadas limite, jactos, etc, aumenta à medida que a turbulência do escoamento se torna mais intensa;
- **Tridimensionais:** Os escoamentos turbulentos são sempre tridimensionais. O tratamento 2D das variáveis de escoamento como médias temporais representa uma aproximação simplificada;
- **Dissipação:** o escoamento turbulento é dissipativo, o que significa que a energia cinética contida nos vórtices mais pequenos é transformada em energia interna. Por sua vez, os vórtices mais pequenos recebem energia cinética dos vórtices ligeiramente maiores e assim sucessivamente;

Devido a estas características, a simulação de escoamentos turbulentos apresenta uma complexidade mais elevada comparativamente com escoamentos laminares. De entre os métodos de modelação de turbulência destacam-se o *Direct Numerical Simulation* (DNS), o *Large Eddy Simulation* (LES) e os métodos de *Reynolds-Averaged Navier-Stokes* (RANS).

No DNS, as equações de Navier-Stokes e da continuidade são resolvidas numericamente, sem aplicação de qualquer tipo de modelo. Sendo assim é o método mais preciso requerendo no entanto uma malha muito fina, inferior à escala de turbulência. A característica dinâmica do escoamento turbulento é capturada utilizando pequenas perturbações na fronteira do domínio.

O LES é um método de simulação tridimensional e em regime não permanente. Requer também elevados recursos, ainda que muito inferiores aos requeridos pelo DNS, isto porque, neste modelo, só os grandes vórtices são calculados directamente (por DNS) e os mais pequenos são modelados[16].

A abordagem RANS é um grupo de métodos para modelar as propriedades “médias” do escoamento turbulento. Em geral, requerem menos tempo de cálculo e reduzidos recursos comparativamente com os outros dois métodos. Neste trabalho, o RANS foi utilizado para simular o escoamento turbulento do jacto. Será então discutido mais pormenorizadamente.

Neste método, as variáveis do escoamento são decompostas em componentes médias e flutuantes, no caso da velocidade por exemplo:

$$v_i = \bar{v}_i + v'_i \quad , \quad (6)$$

tal que

$$\bar{v}_i = \frac{1}{T} \int_{t_0}^{t_0+T} v_i dt \quad (7)$$

e

$$v'_i = \frac{1}{T} \int_{t_0}^{t_0+T} v'_i dt = 0 \quad (8)$$

onde \bar{v}_i e v'_i são as componentes média e flutuante da velocidade, respectivamente, e T é o intervalo de tempo. Fazendo o mesmo para as restantes variáveis, sendo então introduzidas nas equações de Navier-Stokes.

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} (\rho v_i) = 0 \quad (9)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} (\rho \bar{v}_i) + \frac{\partial}{\partial x_j} (\rho \bar{v}_i \bar{v}_j) = -\frac{\partial \bar{p}}{\partial x_i} + \frac{\partial}{\partial x_j} \left[\mu \left(\frac{\partial \bar{v}_i}{\partial x_j} + \frac{\partial \bar{v}_j}{\partial x_i} - \frac{2}{3} \delta_{ij} \frac{\partial \bar{u}_i}{\partial x_i} \right) \right] + \frac{\partial}{\partial x_j} (-\rho \overline{v'_i v'_j}) \quad (10)$$

Na equação 10 o último termo representa os efeitos da turbulência. Trata-se das tensões de Reynolds, $-\rho \overline{v'_i v'_j}$, as quais devem ser modeladas para se poder resolver a equação 10. Isto é feito através da Hipótese de Boussinesq que se traduz na seguinte equação:

$$-\rho \overline{v'_i v'_j} = \mu_t \left(\frac{\partial \bar{v}_i}{\partial x_j} + \frac{\partial \bar{v}_j}{\partial x_i} \right) - \frac{2}{3} \left(\rho k + \mu_t \frac{\partial \bar{v}_k}{\partial x_k} \right) \delta_{ij} \quad (11)$$

Dentro da abordagem RANS, existem vários modelos de turbulência. A diferença primordial destes modelos reside na forma como é calculada a viscosidade turbulenta, μ_t . Um dos mais conhecidos modelos de RANS é o $k - \epsilon$. Neste modelo, a viscosidade turbulenta é calculada por:

$$\mu_t = \rho C_\mu \frac{k^2}{\epsilon} \quad (12)$$

Sendo que nesta simulação, foi utilizada uma variante denominada por modelo *Realizable* $k - \epsilon$. Assim, a escolha prendeu-se com a já utilização por parte de outros autores [17], [18] em problemas semelhantes e com o facto do *Realizable* $k - \epsilon$ produzir previsões mais precisas da taxa de dispersão de jactos, quer plano quer circulares[13]. A diferença entre o modelo *Realizable* $k - \epsilon$ e os restantes modelos $k - \epsilon$ (*Standard* e RNG) é que o termo C_μ não é considerado como constante. O método de cálculo de C_μ pode ser encontrado em [13].

Os termos k (energia cinética turbulenta) e ϵ (taxa de dissipação da energia cinética turbulenta) são variáveis locais de turbulência sendo calculadas de forma semelhante às outras variáveis do escoamento (velocidade, pressão, temperatura) através de equações de transporte. A forma dessas equações está referida em [13].

3.3. Modelação da Fase Discreta (HFA-134a)

Como o problema em questão envolve a caracterização da dispersão de um aerossol, é imperativo caracterizar o percurso das partículas do propelente a partir da sua saída do inalador. Para tal pode utilizar-se o modelo de fase discreta do FLUENT (DPM). A validade deste modelo é justificada, pois a fracção volúmica da injeção é muito pequena, comparativamente com a da fase envolvente.

Ao simular a fase dispersa, várias suposições foram feitas: as partículas são inertes, adiabáticas, esféricas e de diâmetro constante. Não se considerou a evaporação das partículas nem a colisão entre elas. Sendo assim, a trajectória de cada partícula é calculada considerando que a única força exercida sobre a partícula é a força de arrasto, num referencial Lagrangiano:

$$\frac{dv_p}{dt} = \phi_D (v - v_p) \quad (13)$$

Na equação 13, ϕ_D é calculado a partir de:

$$\phi_D = \frac{18\mu}{\rho_p d_p^2} \frac{C_D Re}{24} \quad (14)$$

Nesta última equação, μ representa a viscosidade efectiva do fluido da fase contínua, C_D é o coeficiente de arrasto da partícula (calculado pelo método descrito em [13]), d_p é o diâmetro da partícula e Re é o número de Reynolds relativo, definido por:

$$Re \equiv \frac{\rho d_p |v_p - v|}{\mu} \quad (15)$$

Para caracterizar o seu movimento, a equação 13 precisa de ser integrada. Uma boa regra para definir o número máximo de passos para a integração dessa equação (*Max. Number of Steps*) será que, para que a partícula atravesse as N células do domínio na direcção axial, este número máximo de passos é igual ao factor de comprimento do passo (*Step Length Factor*) multiplicado por N . Assim, definindo-se um *Step Length Factor* de valor 10 e considerando que se espera que a partícula atravesse cerca de 600 células na direcção axial, obtemos um *Max. Number of Steps* de 6000.

Como o escoamento é turbulento, é necessário considerar o efeito da turbulência na dispersão das partículas.

Para estimar o efeito do escoamento turbulento na dispersão das partículas, além da velocidade média da fase contínua, é necessário também fazer uma amostragem da componente flutuante (ver equação 6) da velocidade. No FLUENT, a velocidade flutuante é calculada assumindo isotropia pela seguinte expressão:

$$v'_i = \zeta \sqrt{\frac{2k}{3}} \quad (16)$$

em que ζ é uma variável aleatória normalmente distribuída e k é a energia cinética turbulenta local, proveniente do modelo de turbulência utilizado, $k - \varepsilon$ no presente caso.

Para calcular a trajectória da partícula é também necessário estimar o tempo que a partícula permanece num vórtice turbulento. Neste intervalo de tempo (conhecido por *Lagrangian integral time scale* [19]), a velocidade da partícula ($\bar{v}_p + v'_p$) permanece constante.

$$T_L = \int_0^\infty \frac{v'_p(t)v'_p(t+s)}{(v'_p)^2} ds \quad (17)$$

Para partículas pequenas movendo-se com o fluido, o FLUENT estima este intervalo de tempo como sendo [13]:

$$T_L = C_L \frac{k}{\varepsilon}, \quad (18)$$

onde C_L é uma constante. O manual do FLUENT recomenda que $C_L = 0,15$ se se utilizar o modelo de turbulência $k - \varepsilon$.

Para um modelo mais realista foi activada a opção *Random Eddy Lifetime*, que define assim que o tempo de existência de um vórtice seja aleatório. Este tempo é calculado então por:

$$\tau_e = -T_L \log(r) \quad (19)$$

onde r é um número aleatório entre 0 e 1.

A partícula pode migrar de um vórtice para outro antes do seu desaparecimento. Se o tempo que a partícula leva para migrar de um vórtice para outro for menor do que o tempo de vida do vórtice, tem-se

$$t_{cross} = -\tau \ln \left(1 - \frac{L_e}{\tau |v - v_p|} \right) \quad (20)$$

Em que τ representa o tempo de relaxação da partícula e L_e representa a escala de comprimento de turbulência. [19]. Para mais detalhes refere-se o leitor para [13].

A injeção das partículas foi feita através da fronteira do domínio de escoamento considerada como entrada de pressão. Desta forma será feita uma injeção de partículas a partir de cada face da superfície definida. É necessário então definir as propriedades deste modo de injeção, como sendo a temperatura do propelente e o diâmetro das partículas. Como não foi considerada a interação entre as fases discretas e contínuas, não foi necessário especificar o caudal mássico. Quanto ao diâmetro das partículas, consideraram-se 3 valores pertencentes ao intervalo dos diâmetros respiráveis (ver secção 2.1). Considerou-se também que a injeção seria feita na direcção normal à superfície definida. As propriedades da injeção são indicadas na tabela 1.

Tabela 1-Propriedades da Injecção.

Propriedade	Valor
Superfície de Injecção	Inlet (ver secção 3.7)
Diâmetro das Partículas (μm)	1;3 e 5
Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	25

3.4. Domínio de Escoamento e Condições de Fronteira

A escolha do domínio do escoamento e da malha têm uma influência directa na resolução do problema. À partida, a malha óptima deve ser suficientemente fina para captar todos os detalhes do escoamento, já que uma malha muito grosseira aumenta os erros de aproximação. Por outro lado, uma malha demasiado fina leva a que a solução demore muito tempo a ser obtida. A geometria da malha tem que se aproximar à geometria do domínio do escoamento. Para tal, recorrendo à observação directa do escoamento, à análise das imagens¹ resultantes da filmagem e conversão em *frames* do respectivo filme da injeção (figura 10) e à medição dos componentes do inalador, seleccionou-se o domínio de escoamento patente na figura 11, cujos pormenores, podem ser observados na figura 12.

¹ Estas imagens, cuja sequência se mostra da figura 10 foram obtidas no âmbito deste trabalho.

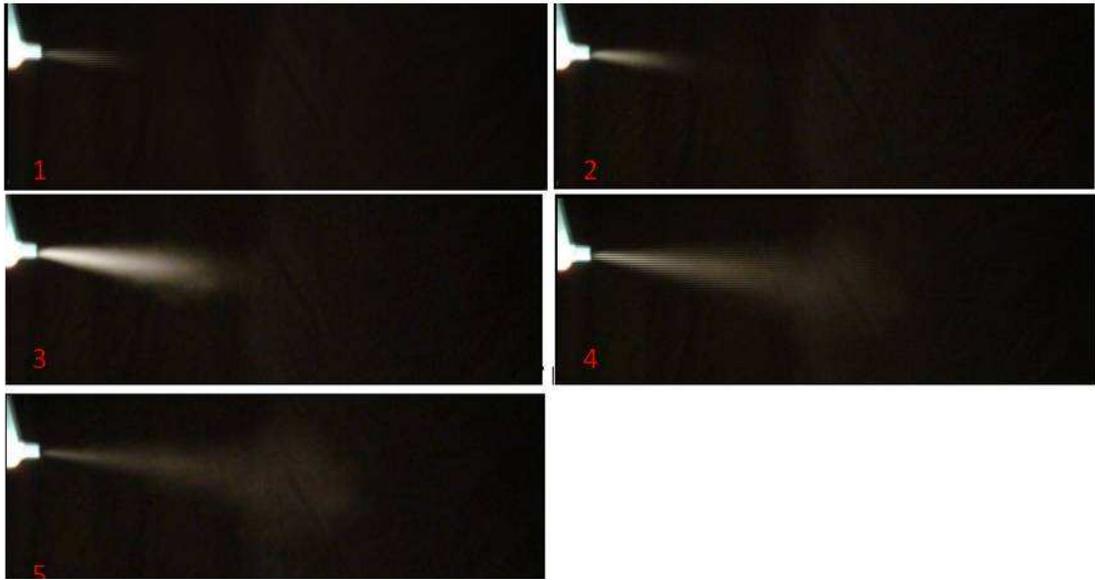


Figura 10- Sequencia de imagens da actuação do inalador em estudo obtidas no âmbito do presente trabalho.

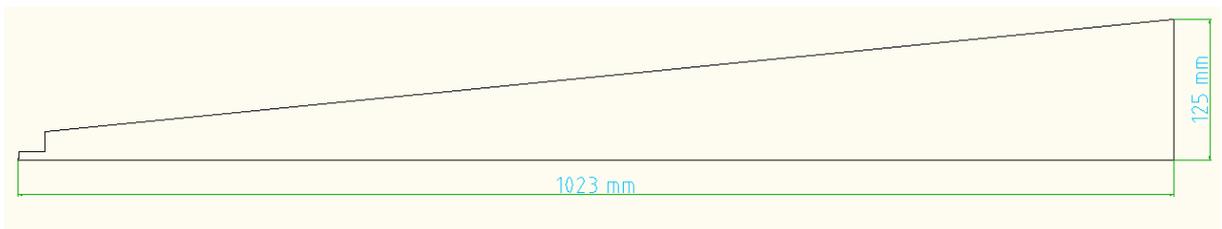


Figura 11-Domínio de escoamento cotado.

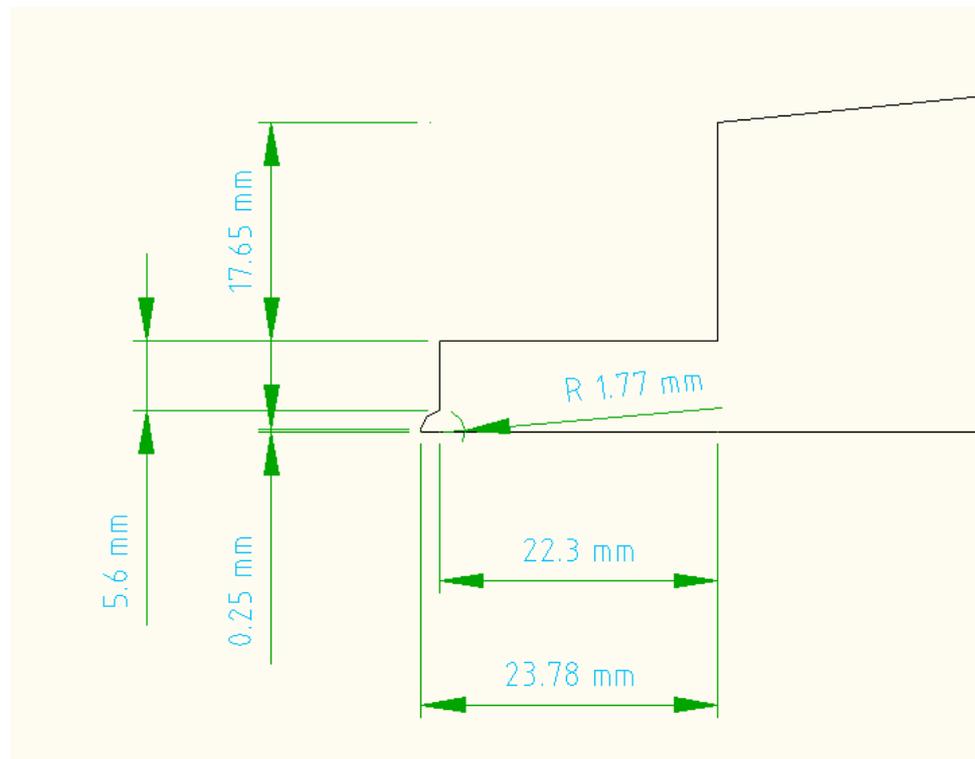
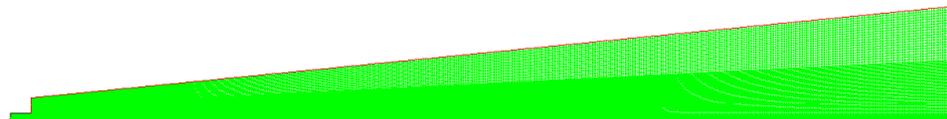


Figura 12-Pormenor do domínio de escoamento cotado.

Como se trata de uma geometria simples e como se iria utilizar o Método dos Volumes Finitos como método de discretização, optou-se pela utilização de uma malha estruturada, o que permite que se obtenham resultados de melhor qualidade com menor utilização de recursos computacionais.

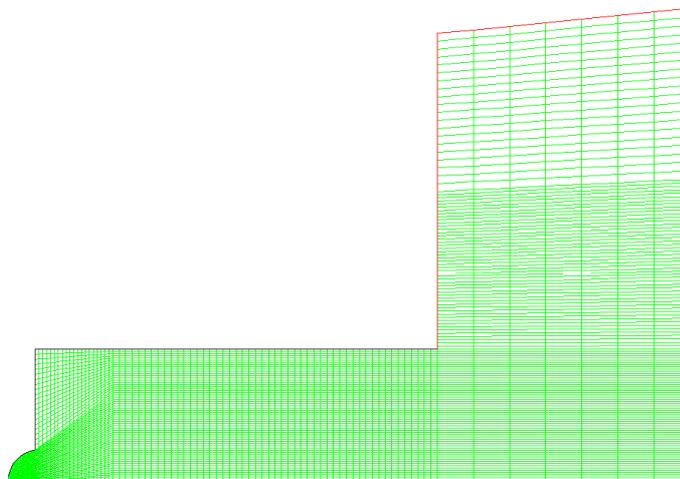
Uma vez definido o domínio do escoamento e o tipo de malha, utilizou-se o software comercial GAMBIT para definir a malha numérica a utilizar na simulação. Nas zonas onde o jacto se desenvolve (central e interior), esperam-se maiores gradientes de velocidades. Assim, nestas zonas do domínio aplicou-se uma malha mais fina. Nas zonas mais afastadas do jacto usou-se uma malha menos refinada. Obteve-se assim uma malha estruturada com 70000 células, indicada nas figuras 13 e 14.



Grid

Jul 12, 2009
FLUENT 6.3 (axi, pbns, rke)

Figura 13-Malha utilizada na simulação.



Grid

Jul 12, 2009
FLUENT 6.3 (axi, pbns, rke)

Figura 14-Pormenor do difuso e bocal na malha.

Nas figuras 15 e 16 ilustram-se os tipos de condição de fronteira aplicados para a fase contínua.

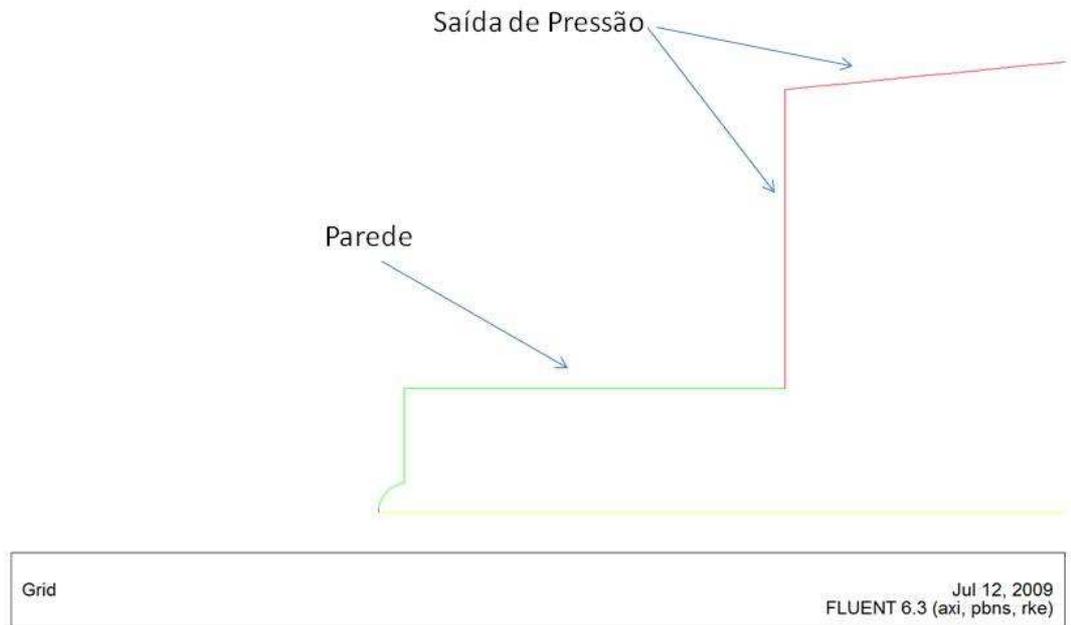


Figura 15-Condições de fronteira aplicados na fase contínua.

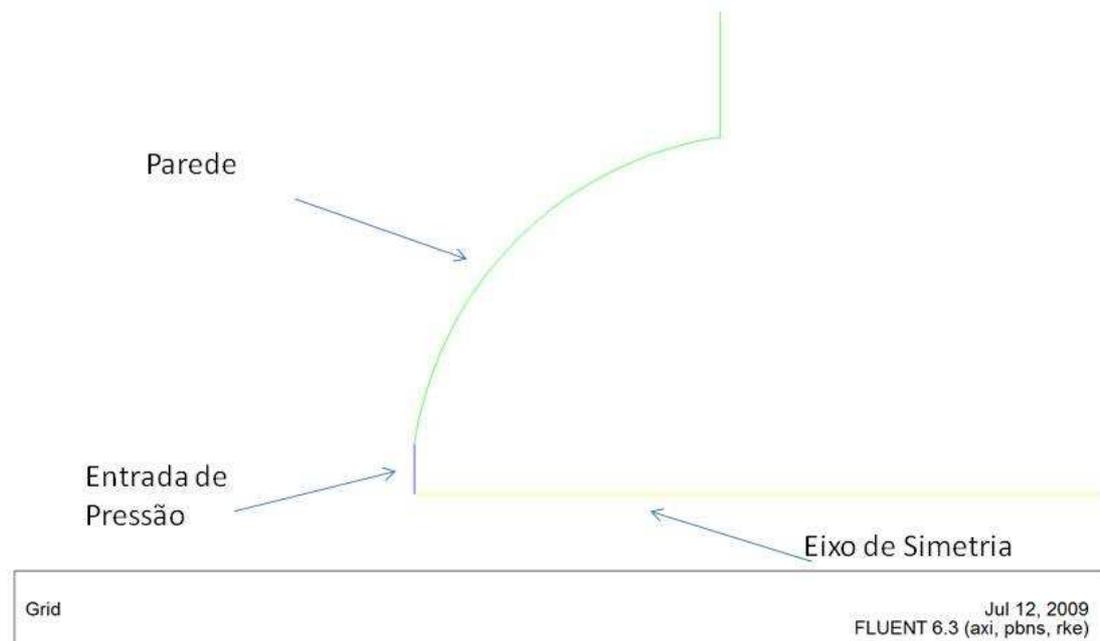


Figura 16-Condições de fronteira aplicadas para a fase contínua junto do difusor.

Na tabela 2 podem ser consultadas as condições de fronteira utilizadas para a saída de pressão e entrada de pressão, respectivamente.

Tabela 2- Propriedades das condições de fronteira da entrada e saída de pressão.

Entrada de Pressão		Saída de Pressão	
Propriedade	Valor	Propriedade	Valor
Pressão Manométrica (Pa)	$5,6 \times 10^5$	Pressão Manométrica (Pa)	0
Intensidade da Turbulência (%)	10	Intensidade da Turbulência (%)	4
Escala de Comprimento de Turbulência (m)	$3,5 \times 10^{-5}$	Razão de Viscosidades (μ_i/μ)	10
Temperatura ($^{\circ}C$)	25	Temperatura ($^{\circ}C$)	25
Tipo de Condição de Fronteira da fase Discreta	Injecção	Tipo de Condição de Fronteira da fase Discreta	Escape

A pressão de entrada indicada na tabela 2 corresponde à pressão de saturação (relativa) do HFA 134a à temperatura de 25°C. A intensidade da turbulência foi assim escolhida devido à presença da entrada do jacto de propelente, como sugerido em [20]. A escala de comprimento da turbulência (l) foi calculada através da equação (21). Os valores da intensidade de turbulência e a razão de viscosidades referentes à saída de pressão foram escolhidos para garantir uma zona sem turbulência, de acordo com [17].

$$l = 0,07D = 3,5 \times 10^{-5}m , \quad (21)$$

onde D é o diâmetro do orifício de entrada.

Para a parede, considerou-se que as partículas eram reflectidas nesta.

3.5. Materiais

Para definir as propriedades dos materiais, bem como das condições de fronteira a utilizar é necessário compreender com mais pormenor os fenómenos envolvidos na expulsão do propelente do inalador. A saída do propelente do inalador corresponde à injecção de um líquido, o HFA 134a, que se encontra à temperatura atmosférica (25°C) e com uma pressão igual à sua pressão de saturação para 25°C, para a atmosfera, o ar calmo a 25°C. Considerou-se também que o título do HFA 134a seria zero estando totalmente líquido no interior do recipiente.

Ao sair do recipiente, o propelente, transportando o medicamento, passa pelo difusor e forma gotículas dispersas no ar. Forma uma fase dispersa numa fase contínua (o ar). Devido à pequena massa do medicamento, comparativamente com a do propelente, não se considerou o transporte deste pelo propelente.

Mais tarde, as gotículas de HFA 134a irão passar do estado saturado ao estado de vapor sobreaquecido, vaporizando-se como se verifica na figura 17. No entanto, para efeito desta simulação, as gotículas de propelente foram consideradas como inertes e não foi contabilizada a vaporização do mesmo.

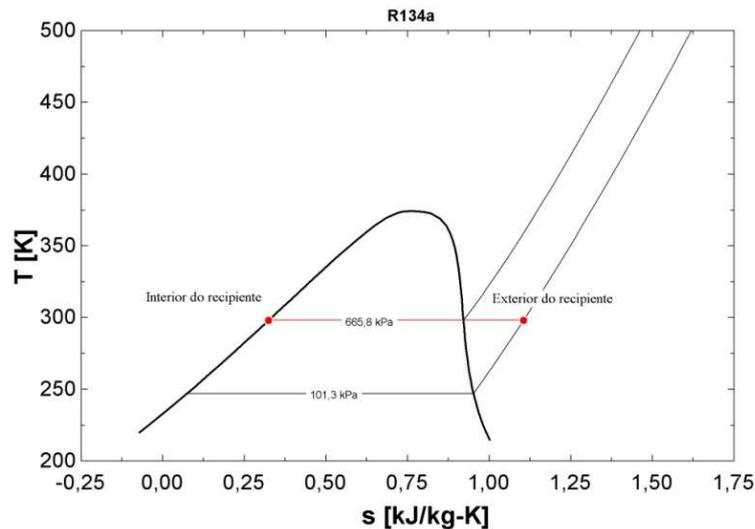


Figura 17-Diagrama T-s do R134a com a evolução termodinâmica do propelente.

É necessário referir que foram feitas algumas considerações acerca destes dois fluidos. Considerou-se o ar como sendo um gás perfeito e assumiu-se também que o HFA134a no interior do recipiente se encontrava no estado saturado à temperatura de 25°C e que o seu título era zero, conforme atrás referido.

Assim, para o ar, utilizaram-se os valores que o FLUENT possui na sua base de dados de materiais, valores esses que são enunciados na tabela 3. No caso do HFA134a, e como não consta na base de dados de materiais do FLUENT, utilizou-se o software EES para obter as propriedades físicas do propelente para a temperatura e título indicados acima e criar um novo material. As propriedades do HFA13a fluido e partícula estão indicadas na tabela 4.

Tabela 3-Propriedades Físicas do Ar.

Propriedade	Valor
Massa Volúmica (kg/m^3)	$\rho = p/RT$
Calor Específico ($kJ/kg.K$)	1,006
Condutividade Térmica ($W/m.K$)	0,024
Viscosidade ($kg/m.s$)	1,789e-05
Massa Molecular ($kg/kmol$)	28,97

Tabela 4-Propriedades Físicas do HFA134a.

Propriedade	Valor
Massa Volúmica (kg/m^3)	1207
Calor Específico ($kJ/kg.K$)	1,424
Condutividade Térmica ($W/m.K$)	0,083
Diâmetro das Partículas (μm)	1; 3 e 5

4. Apresentação e Discussão de Resultados

Nesta secção irão ser analisados os resultados referentes ao jacto de aerossol incluindo o escoamento da fase contínua e às características geométricas e de velocidade do escoamento da fase discreta, para vários valores do diâmetro das partículas. Alguns dos dados obtidos neste trabalho serão comparados com resultados experimentais obtidos em [21] e [22] para desta forma validar o modelo utilizado. De referir que a solução da simulação convergiu passadas cerca de 28000 iterações, sendo que estas foram realizadas até que o erro do balanço mássico nas fronteiras do domínio ser inferior a 1%.

4.1. Escoamento da fase contínua

O escoamento da fase contínua é a expansão súbita de ar com uma pressão absoluta de 660 kPa até à pressão atmosférica. Esta expansão, provoca, como se observa na figura 18, o escoamento do ar, atingindo uma velocidade máxima de 500 m/s imediatamente junto à saída de pressão, o que conduz a um número de Mach de 1,92 nesse local.



Contours of Velocity Magnitude (m/s)

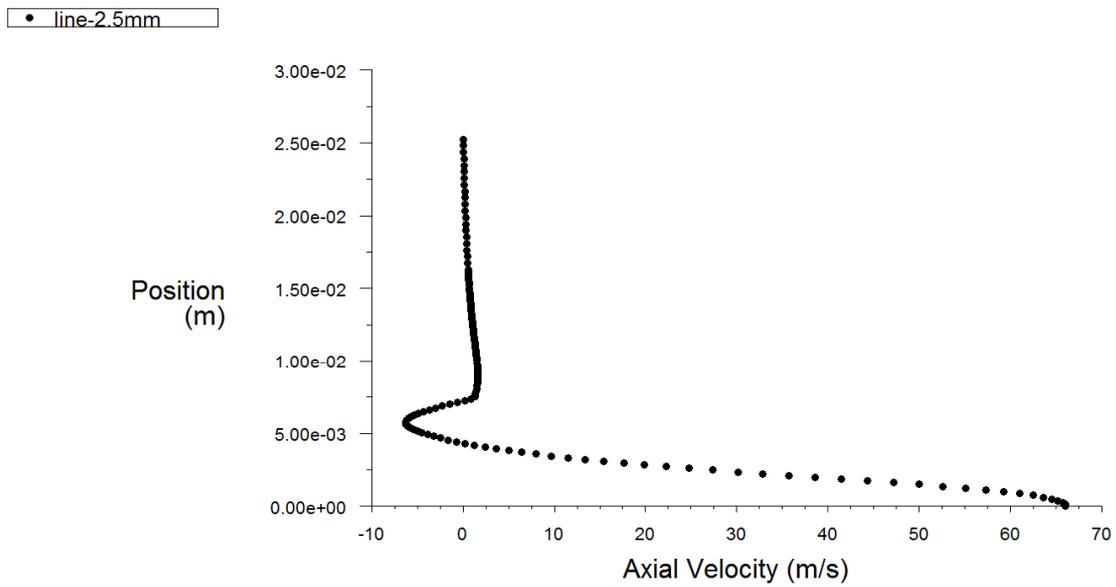
Jul 12, 2009
FLUENT 6.3 (axi, pbns, rke)

Figura 18- Contornos da velocidade da fase contínua (ar) nas imediações do inalador.

Com o intuito de comparar a velocidade do ar com a das partículas, obtiveram-se as velocidades médias para distâncias axiais de 7 a 11 cm do orifício do difusor as velocidades médias indicadas na tabela 5 e ainda os perfis de velocidades axiais para as localizações axiais de 2,5-17,5 mm do bocal representados nas figuras 19 a 22. Deve referir-se que nestas figuras, a posição indicada nos eixos verticais representa a posição radial.

Tabela 5- Velocidade média do escoamento da fase contínua (ar) para várias localizações axiais.

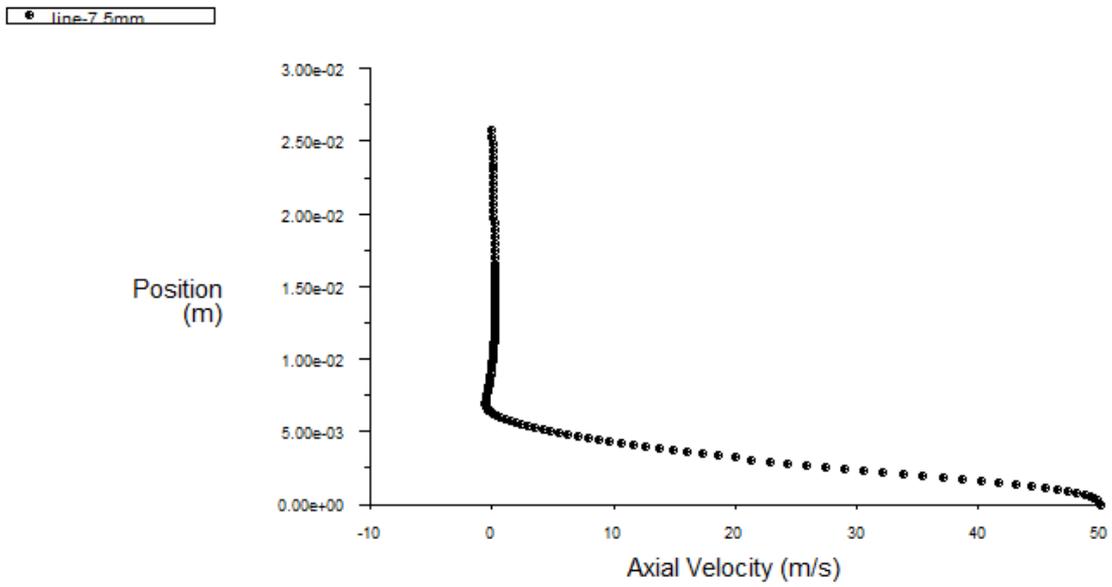
Distância ao orifício do difusor (cm)	Velocidade Média (m/s)
7	8,15
8	7,88
9	7,60
10	7,33
11	7,08



Axial Velocity

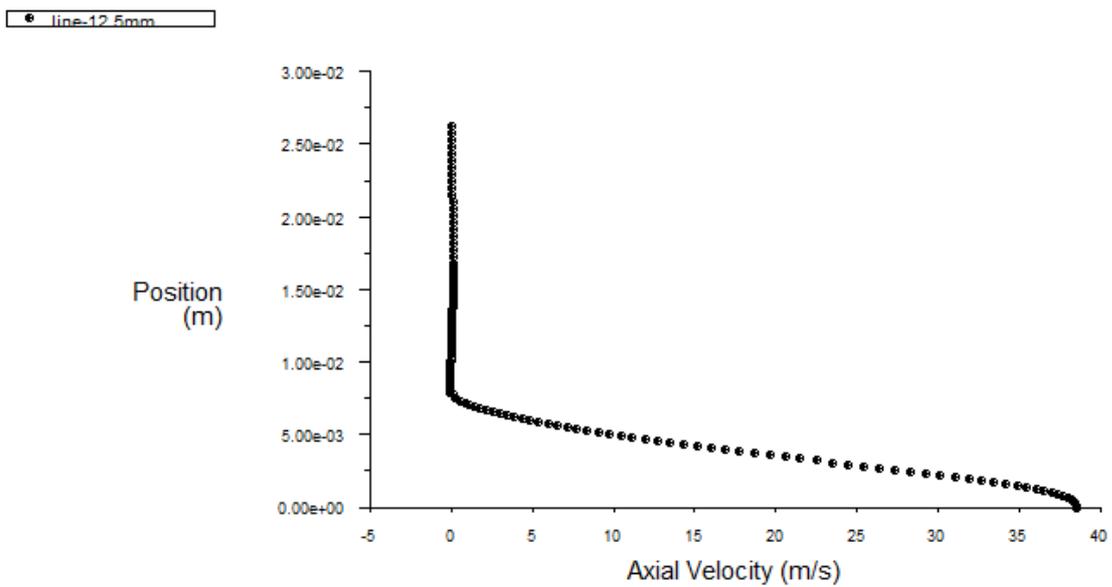
Jul 12, 2009
FLUENT 6.3 (axi, pbns, rke)

Figura 19- Velocidades axiais vs Posição radial para uma distância axial de 2,5 mm do bocal.



Axial Velocity Jul 12, 2009
FLUENT 6.3 (axi, pbns, rke)

Figura 20- Velocidades axiais vs Posição radial para uma distância axial de 7,5 mm do bocal.



Axial Velocity Jul 12, 2009
FLUENT 6.3 (axi, pbns, rke)

Figura 21- Velocidades axiais vs Posição radial para uma distância axial de 12,5 mm do bocal.

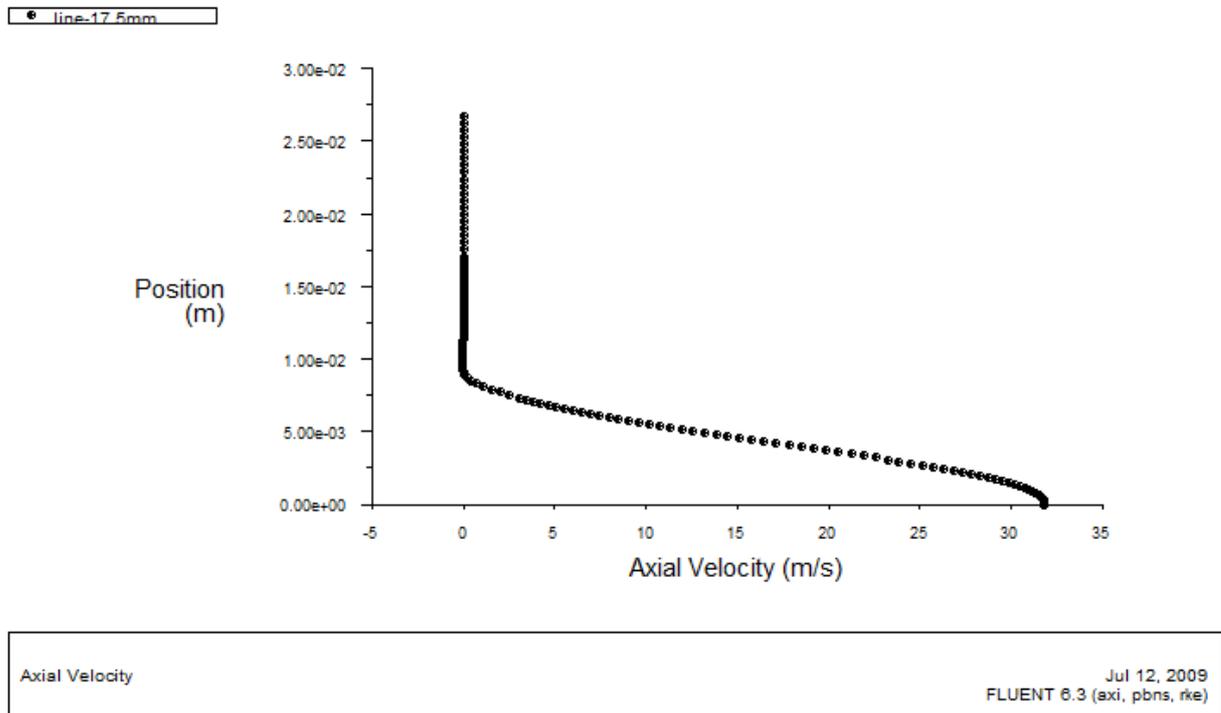


Figura 22- Velocidades axiais vs Posição radial para uma distância axial de 17,5 mm do bocal.

Na figura 19, a velocidade axial máxima do jacto foi observada junto do eixo (aproximadamente 66m/s). Até aproximadamente uma distância de 5 mm do eixo, a velocidade caiu até valores da ordem dos -5 m/s, devido ao desenvolvimento de uma zona de recirculação causada pela turbulência. Fora dessa zona de recirculação, a velocidade axial aproximou-se de zero. Afastando-se do bocal, a zona de recirculação desapareceu e a velocidade axial máxima baixou. Por exemplo, para distâncias axiais de 17,5 mm do bocal, essa mesma velocidade máxima baixou para cerca de 32 m/s, metade do que se observou para 2,5 mm de distância.

4.2. Velocidades do escoamento da fase discreta

Para analisar a influência do diâmetro das partículas na velocidade, determinaram-se os valores das velocidades axiais para várias localizações axiais.

Calculou-se a média das velocidades instantâneas a 7; 8; 9; 10 e 11 cm do orifício do difusor para os vários diâmetros de partículas considerados. Os resultados são apresentados na tabela 6 e na figura 23. Verifica-se que a velocidade diminui com o aumento da distância axial ao orifício e que aumenta para diâmetros de partículas maiores.

Tabela 6-Velocidades médias de diferentes diâmetros de partículas a várias distâncias do orifício do difusor.

x (cm)	1 μm v_{med} (m/s)	3 μm v_{med} (m/s)	5 μm v_{med} (m/s)
7	14,18	15,80	16,31
8	12,19	14,28	15,33
9	11,79	13,05	12,76
10	10,78	10,58	11,21
11	9,52	11,08	9,38

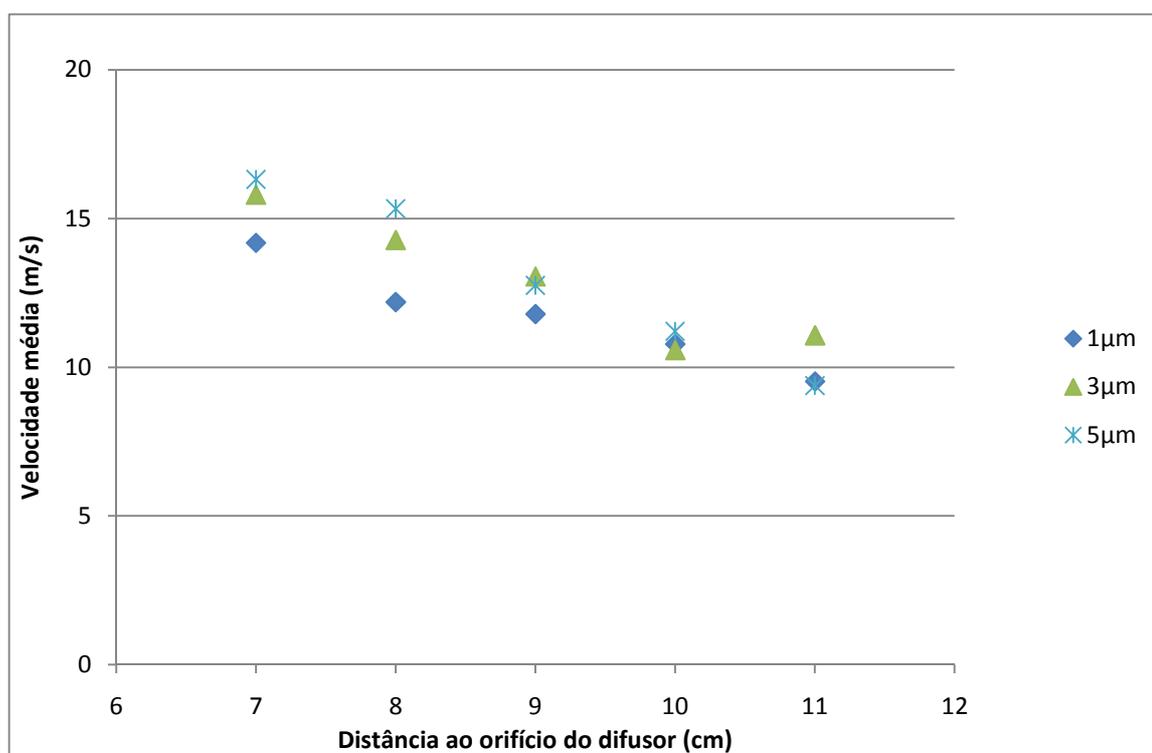


Figura 23- Ilustração da Velocidade da partícula vs. distância ao orifício do difusor para 3 diâmetros de partícula diferentes.

Deepak e outros, em [22], obtiveram experimentalmente as velocidades da pluma para quatro formulações diferentes do medicamento. Utilizaram misturas de HFA134a com vários surfactantes² diferentes com válvulas doseadoras de 50 e 100 μl e compararam os resultados obtidos com um inalador cujo propelente era um CFC. É portanto de esperar que a pressão de vapor da mistura HFA134a-surfactante seja diferente da do HFA134a puro.

Para comparar os resultados obtidos neste trabalho com os obtidos em [22], é portanto necessário ter em conta que, embora se esperem resultados da mesma ordem de grandeza, a simples diferença entre a formulação utilizada na simulação e dos dados experimentais

² Surfactante é um composto caracterizável pela capacidade de alterar as propriedades superficiais e interfaciais de um líquido.

conduz a resultados diferentes. Na figura 24 indicam-se os resultados obtidos em [22], sendo que as formulações DT-1 e DT-2 são as que utilizam válvulas doseadoras de 100 µl (um volume que permite administrar 90µg de medicamento, tal como no inalador estudado neste trabalho) e DT-1 é a que apresenta menor concentração de surfactantes, aproximando-se mais ao caso em estudo no presente trabalho.

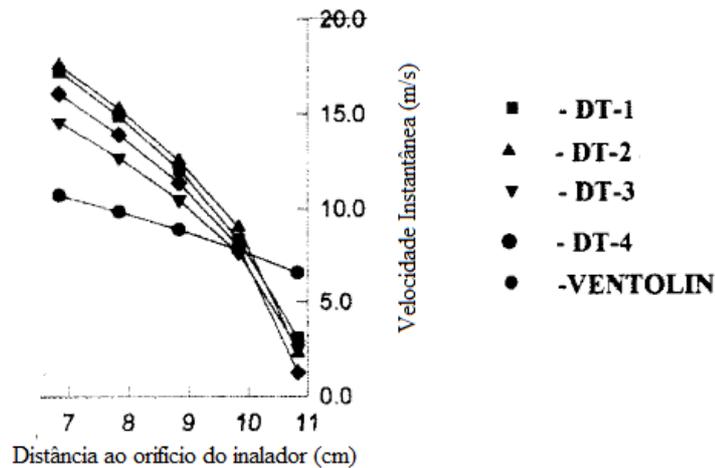


Figura 24-Velocidade vs distância para diferentes tipos de propelente (adaptado de [22]).

Comparando as figuras 23 e 24, observa-se que para as localizações mais próximas do difusor, as velocidades obtidas experimentalmente e na simulação são aproximadas. No entanto, quando nos afastamos do difusor, verifica-se que na simulação, as velocidades se mantêm mais elevadas do que nos dados experimentais, onde decrescem até próximo de zero. Na simulação não se considera a evaporação das partículas de propelente, o que na realidade não acontece. Esta evaporação irá acontecer gradualmente, aumentando com o tempo de exposição do propelente às condições atmosféricas, ou seja, quanto mais o jacto avança axialmente, maior será a massa de propelente que se evapora. Esta simplificação é uma das possíveis explicações dos valores tão díspares entre os dados da simulação e os experimentais para localizações axiais maiores e a sua proximidade para localizações menores.

Obtiveram-se também na simulação os perfis de velocidades axiais a 2,5; 7,5; 12,5 e 17,5 mm do bocal para os diâmetros de partículas considerados. Estas localizações axiais foram escolhidas para melhor comparar os resultados obtidos com os dados experimentais provenientes de [21]. Neste capítulo apenas se apresentam os perfis de velocidades para partículas com 1 µm de diâmetro, figuras 25 a 28, estando os restantes perfis inseridos em Anexo.

Na figura 25, a linha de regressão aproxima-se, a valores de velocidade na ordem dos 65 m/s junto ao eixo de simetria. À medida que a distância radial aumenta, as velocidades diminuem até cerca de 20 m/s, a 3,5 mm do eixo de simetria. Para uma distância axial de 17,5 mm, as velocidades axiais máximas (junto ao eixo de simetria) e mínimas (para uma distância radial de 6 mm) diminuem, aproximando-se de 35 e 15 m/s, respectivamente. Comparando-se os perfis de velocidades para os vários diâmetros de partículas, conclui-se que as velocidades aumentam com o aumento do diâmetro das partículas, facto que já se tinha também concluído para as velocidades médias das partículas para outras localizações axiais.

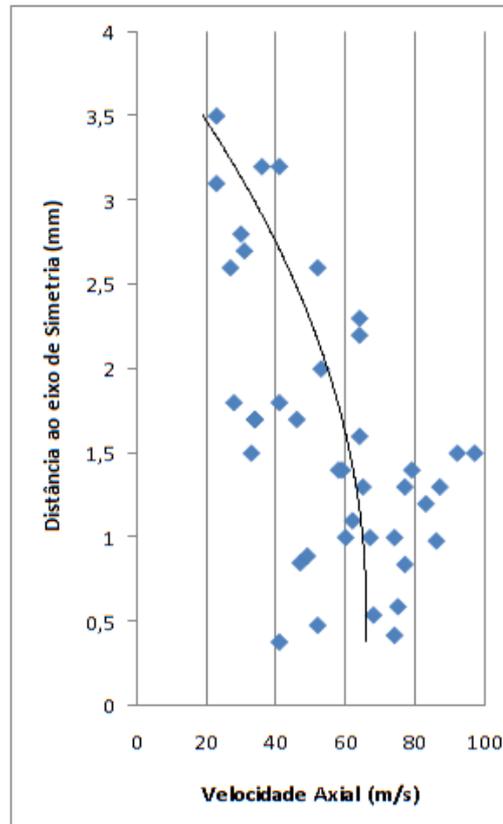


Figura 25-Perfil de Velocidade Axial obtido a 2,5 mm do bocal para partículas com 1 μm de diâmetro. A linha representa uma regressão polinomial de 2º grau.

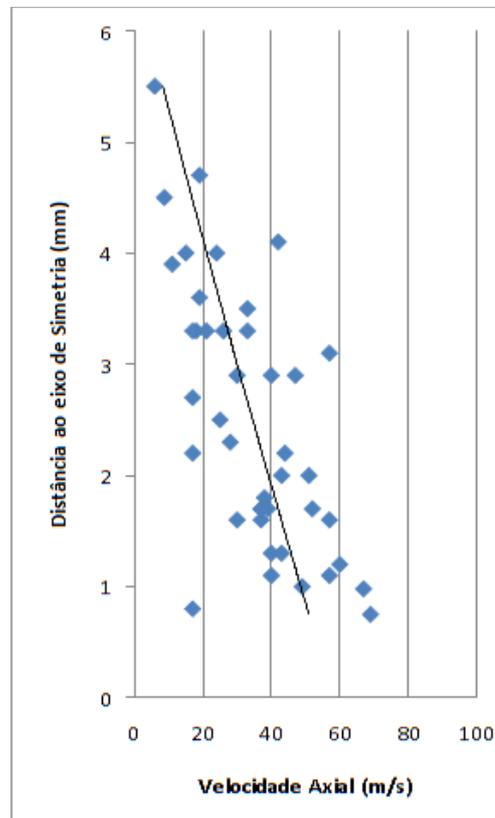


Figura 26-Perfil de Velocidade Axial obtido a 7,5 mm do bocal para partículas com 1 μm de diâmetro. A linha representa uma regressão polinomial de 2º grau.

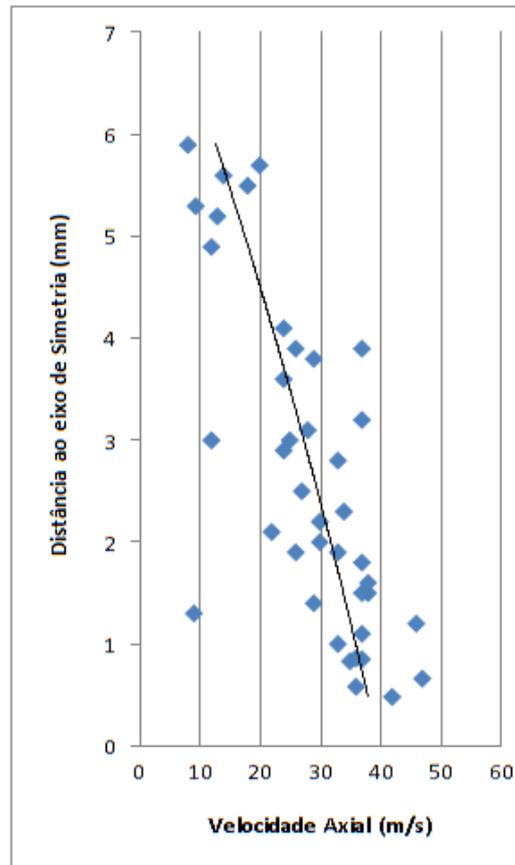


Figura 27-Perfil de Velocidade Axial obtido a 12,5 mm do bocal para partículas com 1 μm de diâmetro. A linha representa uma regressão polinomial de 2º grau.

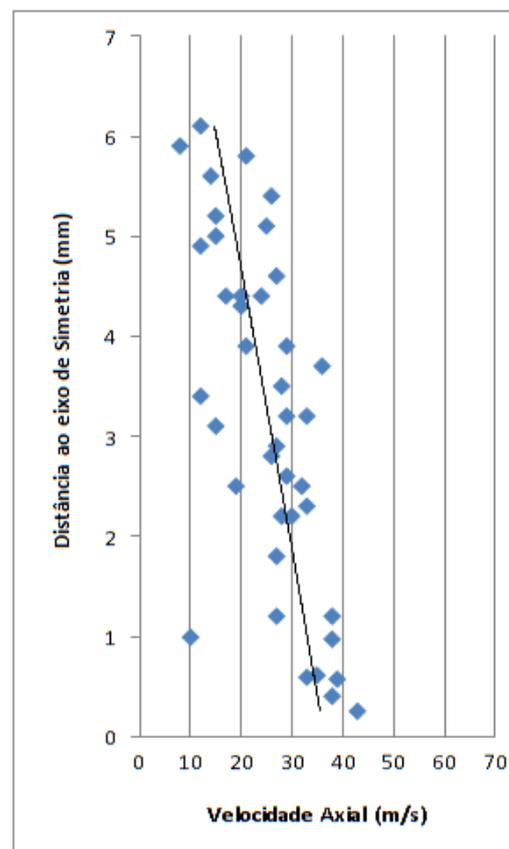


Figura 28-Perfil de Velocidade Axial obtido a 17,5 mm do bocal para partículas com 1 μm de diâmetro. A linha representa uma regressão polinomial de 2º grau.

Estes perfis de velocidade serão comparados com os dados provenientes de [21], onde, recorrendo a técnicas de velocimetria por imagens de partículas (PIV), o autor da referida tese obteve os campos de velocidades para o escoamento em inaladores para asmáticos pressurizados, com e sem caudal auxiliar de ar. Traçou então os perfis de velocidades axiais instantâneas para distâncias axiais de 2,5; 7,5; 12,5 e 17,5 mm do bocal e para intervalos temporais compreendidos entre 1,3 e 100 ms após a actuação do inalador. Para comparar os dados obtidos na simulação com os dados experimentais de [21] usou-se apenas o perfil de velocidades obtido 2 ms depois da actuação do inalador. A escolha de apenas este perfil prende-se com o facto de, tendo considerado nesta simulação o escoamento permanente, considera-se que após 2 ms a maior parte da massa da pluma de aerossol se encontrava ainda entre os 2,5 e 17,5 mm após o bocal, sendo esta a situação que mais se aproxima da simplificação feita no presente estudo. Apresenta-se na figura 29 o referido perfil de velocidades obtido em [21]. De notar que nesta figura representam-se dois perfis de velocidade para cada localização axial, no entanto só o perfil marcado com cruzeiros interessa pois é o único para o qual não se utiliza caudal de ar auxiliar, tal como o simulado neste estudo.

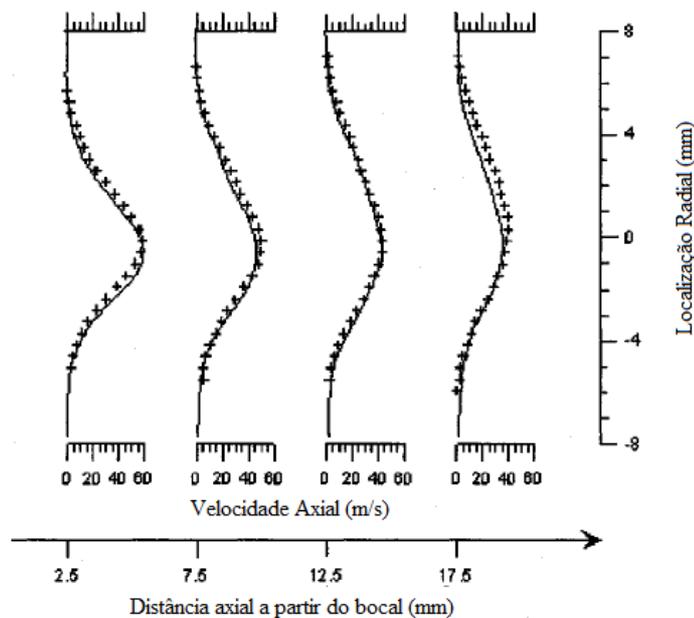


Figura 29- Representação do perfis de velocidades axiais para várias localizações axiais 2 ms após actuação do inalador (adaptada de[21]).

Uma vez mais observa-se uma discrepância entre os valores obtidos na simulação e os valores experimentais de [21]. No entanto, essa diferença é menor para diâmetros de partículas mais reduzidos. Os perfis de velocidades obtidos na simulação aproximam-se dos experimentais para diâmetros de partícula de 1 μm . Isto pode ser devido a não se ter considerado a evaporação das partículas de propelente na simulação. A evaporação irá conduzir na realidade a uma diminuição do diâmetro das partículas. Não se ter considerado o modelo de colisão entre as partículas pode também conduzir a estas diferenças. Quando colidem, as partículas podem dividir-se, originando partículas com diâmetro inferior ao original, o que poderia conduzir a resultados mais aproximados dos dados experimentais.

Da análise da figura 30 pode também observar-se que o escoamento do jacto é aproximadamente axissimétrico, validando esta suposição feita na definição do modelo numérico.

4.3. Características geométricas do escoamento da fase discreta

Para analisar as características geométricas da injeção do propelente vão utilizar-se dois parâmetros: o ângulo de abertura e a orientação do spray. Indica-se na figura 30, uma representação típica do ângulo e direcção do spray.

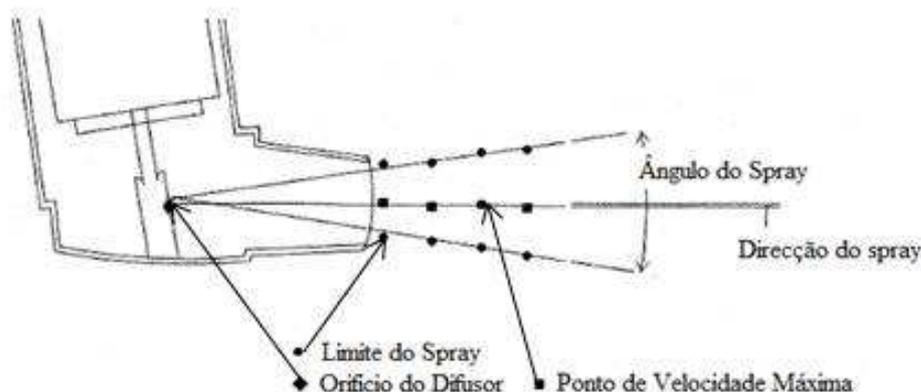
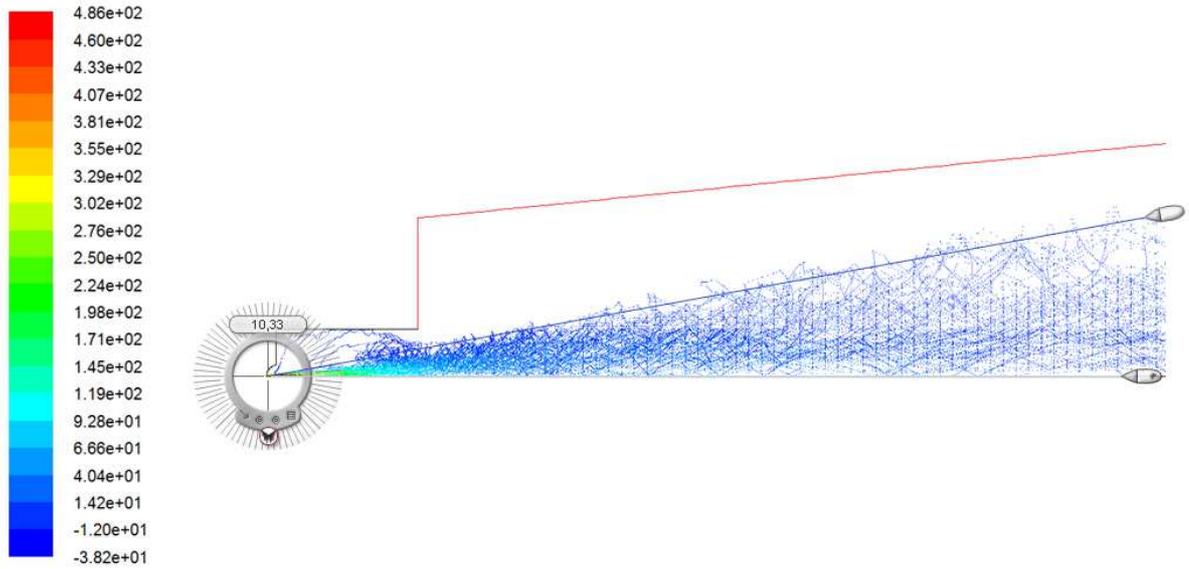


Figura 30-Ângulo e Direcção do spray (adaptada de [21]).

Em qualquer perfil vertical do spray, o seu limite é definido como o ponto onde o valor da velocidade diminuiu para metade da velocidade máxima [21]. Assim, os limites do spray num determinado número de perfis verticais podem ser ajustados a uma curva. O ângulo entre estas curvas (uma para a parte positiva do eixo de simetria e outra para a parte negativa) constitui então o ângulo do spray. Como o problema tratado neste trabalho é axissimétrico, apenas se vai considerar o ângulo entre a curva de limite do spray e o eixo de simetria (meio-ângulo de spray). No entanto, este método, devido ao limitado número de partículas injectado (40 partículas) revela-se impossível, porque sendo a dispersão turbulenta altamente aleatória, não se dispõe de dados suficientes para traçar tal curva. Optou-se por definir apenas a posição da partícula mais afastada do eixo para dessa forma se traçar a curva. Recorreu-se também à análise das imagens obtidas da expulsão do medicamento do inalador em estudo para traçar este ângulo.

De forma similar, as localizações em vários perfis verticais de velocidade da partícula cuja velocidade é máxima, podem ser ajustadas a uma curva, sendo que o ângulo entre esta curva e o eixo de simetria constitui a orientação do spray. Também devido ao limitado número de partículas, optou-se por definir as localizações das partículas mais próximas do eixo de simetria para definir a direcção do spray.

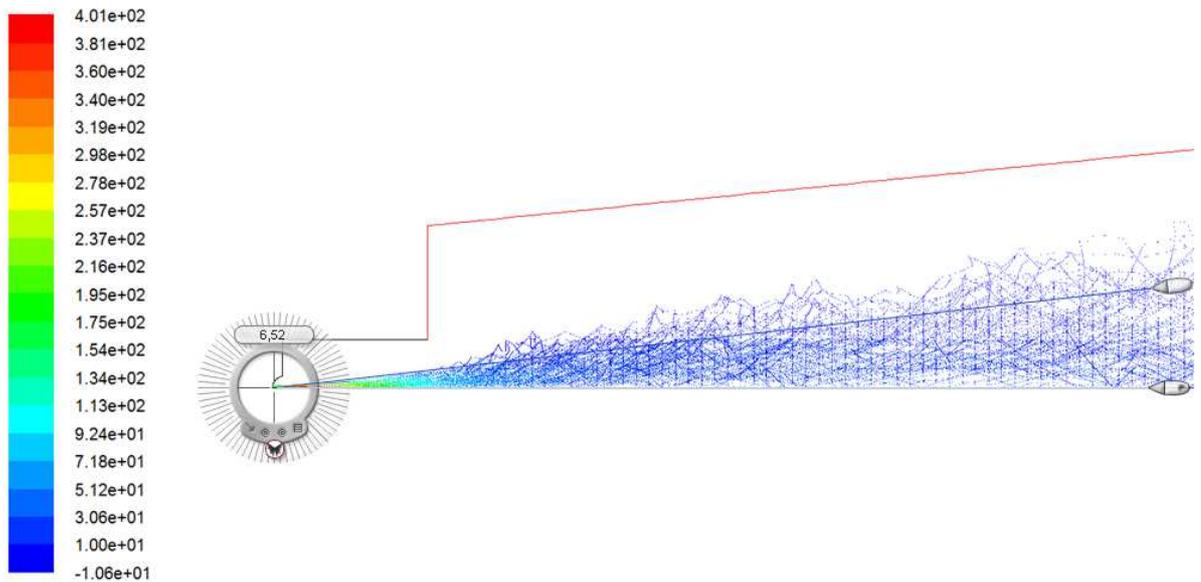
Nas figuras 31 a 33 representam-se as trajectórias das partículas de propelente com diâmetros de 1, 3 e 5 μm . Utilizam-se estas figuras para uma estimativa do ângulo do spray.



Particle Traces Colored by Particle X Velocity (m/s)

Jul 13, 2009
FLUENT 6.3 (axi, pbns, rke)

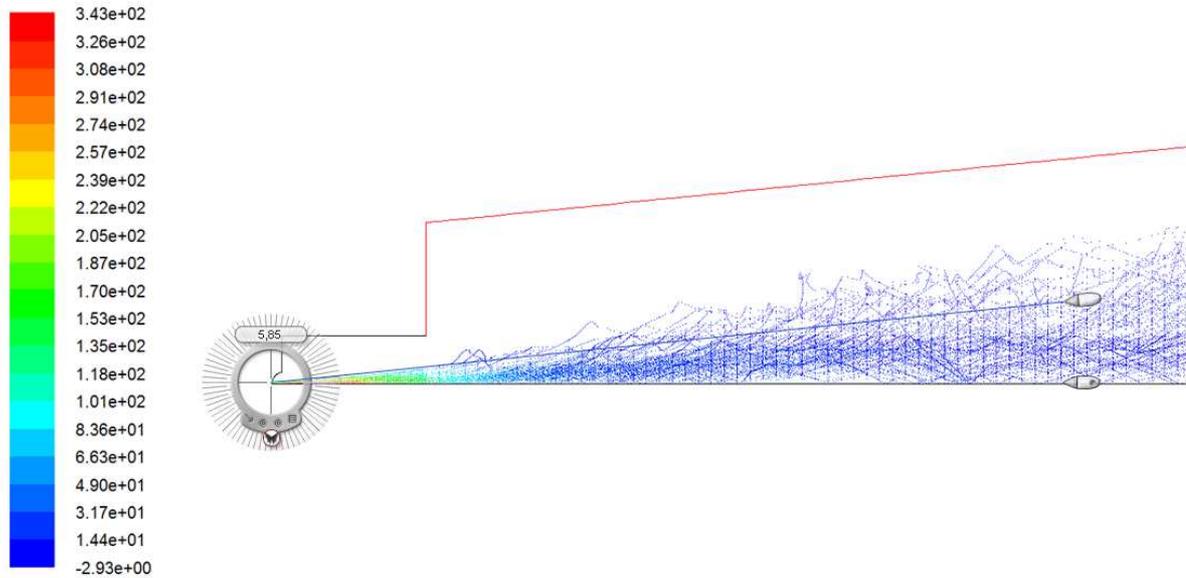
Figura 31- Ângulo da Dispersão das partículas com diâmetro de 1µm.



Particle Traces Colored by Particle X Velocity (m/s)

Jul 13, 2009
FLUENT 6.3 (axi, pbns, rke)

Figura 32- Dispersão das partículas com diâmetro de 3µm e identificação consoante o tempo de permanência no domínio de escoamento.



Particle Traces Colored by Particle X Velocity (m/s)

Jul 13, 2009
FLUENT 6.3 (axi, pbns, rke)

Figura 33-Dispersão das partículas com diâmetro de $5\mu\text{m}$ e identificação consoante o tempo de permanência no domínio de escoamento.

A observação das figuras 31 a 33 apenas dá uma indicação do ângulo de abertura do spray, não se conseguindo obter informações acerca da direcção do mesmo. É necessário então analisar os dados referentes à dispersão das partículas. Para tal, consideraram-se vários perfis verticais no domínio, a partir do bocal do inalador, tendo-se chegado aos valores indicados na tabela 7. Recorre-se também, para obter mais uma base de comparação dos resultados obtidos na simulação à análise das imagens reais do escoamento para obter o ângulo do spray. Obteve-se obtido um ângulo de 19° , como se pode observar na figura 34.

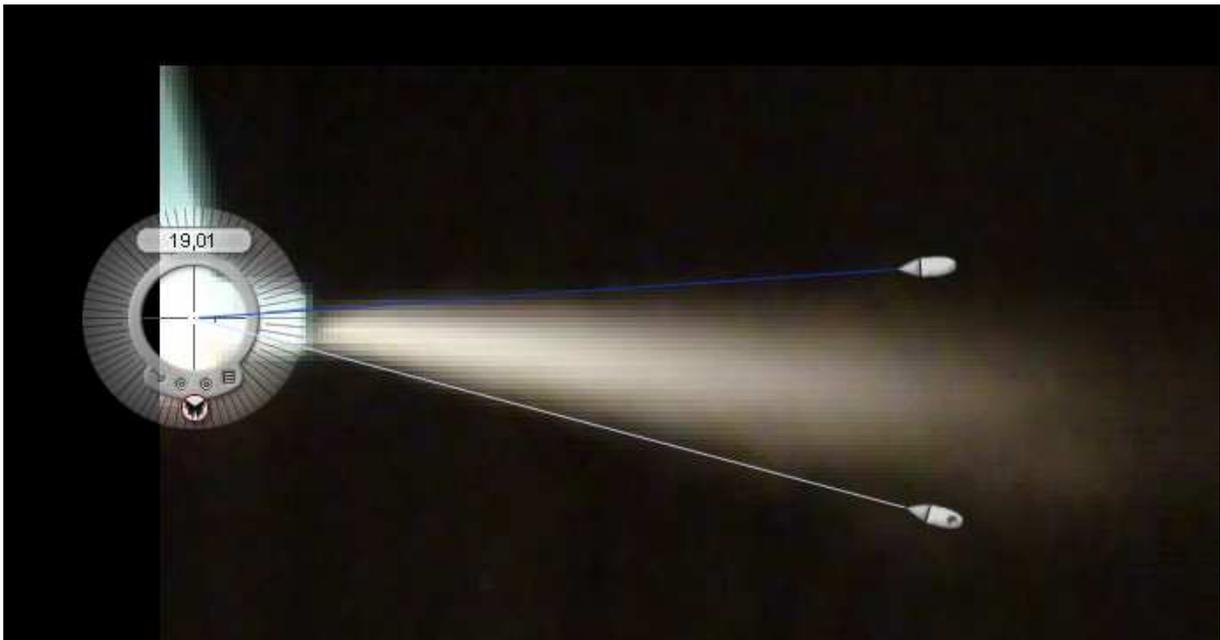


Figura 34- Obtenção do ângulo do spray através de uma imagem do escoamento real.

Tabela 7- Características Geométricas da injeção

1 μm		3 μm		5 μm	
Ang.Direcção (°)	Ang. Spray (°)	Ang.Direcção (°)	Ang. Spray (°)	Ang.Direcção (°)	Ang. Spray (°)
-0,76	18,6	1,41	17,7	0,17	15

As figuras 31 a 33, embora sejam insuficientes para concluir acerca do ângulo do spray, indicam a tendência deste decrescer com o aumento do diâmetro das partículas. Isso é confirmado com os dados da tabela 6. Comparando então o ângulo indicado na figura 34 (19°) com os ângulos de spray indicados na tabela 6, conclui-se que para partículas com 1 μm de diâmetro, estes valores são aproximados (uma diferença de 2,1%), no entanto para diâmetros maiores, observa-se uma diferença maior, 20% para partículas com 5 μm de diâmetro.

6. Conclusões e sugestões de trabalhos futuros

Um dos maiores desafios no design de um inalador para asmáticos é otimizar a forma como o medicamento é expulso do seu recipiente, ou seja, otimizar a quer a dispersão do medicamento quer a sua velocidade. Para tal, são necessários estudos ao nível da Mecânica dos Fluidos, o que com a realização deste trabalho se demonstra que pode ser feito com o recurso ao CFD.

Ficou demonstrado que, mesmo com muitas simplificações e suposições quer a nível da geometria do escoamento, quer a nível da forma como o fluido se comporta na sua injeção, se obtêm resultados das características da dispersão do jacto de medicamento com um bom grau de aproximação à realidade (erro de 2,1% no ângulo do spray para partículas com diâmetros de 1 μm) que validam a utilidade da modelação numérica para a melhoria da concepção dos inaladores pressurizados para asmáticos.

No entanto, devido aos perigos que podem advir de um desenho incorrecto do inalador, sugere-se que futuramente, o modelo numérico seja melhorado. Uma série de experiências para quantificar melhor a velocidade e a estrutura do jacto deverá ser realizada para melhor definição das condições de fronteira. Sugere-se também a eventual melhoria do modelo, nomeadamente pela simulação do escoamento do jacto em regime não permanente, pela inclusão de partículas polidispersas e pela interacção entre as fases discreta e contínua do aerossol. Seguidamente pode simular-se o escoamento e deposição das partículas nas vias respiratórias e verificar qual a influência do desenho do difusor/aplicador no mesmo.

7. Referências

1. World Health Organization. 2009-06-28]; Available from: <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>.
2. 2009/06/28]; Available from: <http://www.infoescola.com/biologia/sistema-respiratorio/>.
3. 2009/07/10]; Available from: <http://www.pueri.com.br/asma.htm>.
4. 2009-06-28]; Available from: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/doencas/doencas+respiratorias/asma.htm>.
5. *Asma na Criança-Manual Educacional do Doente*. 2008, Sociedade Portuguesa Alergologia Imunologia Clínica.
6. Hinds, W.C., *Aerosol Properties*, in *Aerosols Handbook Measurement, Dosimetry and Health Effects*. 2005, CRC Press.
7. Hinds, W.C., *Aerosol Technology: properties, behaviour and measurement of airborne particles*. 2nd ed. 1999: Wiley.
8. Atkins, P.J. and T.M. Crowder, *The Design and Development of Inhalation Drug Delivery Systems*, in *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*, A.J. Hickey, Editor. 2004, Marcek Dekker.
9. Finlay, W.H., *The Mechanichs of Inhaled Aerosols-An Introduction*. 2001: Academic Press.
10. Smith, H.D.C., *Medical and pharmaceutical aerosols*, in *Aerosols Handbook Measurement, Dosimetry and Health Effects*. 2005, CRC Press.
11. Noakes, T., *Medical Aerosol Propellants*. Journal of Fluorine Chemistry, 2002.
12. *Farmacopeia Portuguesa VII*, Infarmed
13. FLUENT, *Fluent 6.3 User's Guide*.
14. Versteeg, H.V., *An Introduction to Computational Fluid Dynamics: The Finite Volume Method*. 2007.
15. Davidson, L., *An Introduction to Turbulence Models*. 1997: Chalmers.
16. Sodja, J., *Turbulence Models in CFD*, in *Faculty for mathematics and physics-Department of physics*. 2007, University of Ljubljana.
17. Mireia Altamira, A.R., Gorka S. Larraona, Raul Anton, Juan Carlos Ramon, *Characterization of fan spray atomizers through numerical simulation*. International Journal of Heat and Fluid Flow, 2008.
18. M. Angioletti, E.N., G. Ruocco, *CFD turbulent modelling of jet impingement and its validation by particle image velocimetry and mass transfer measurements*. International Journal of Thermal Sciences, 2004.
19. Varga, S. and A. Oliveira, *Simulation Study of an Electrogasdynamic Power Converter using CFD*. 2002.
20. P Worth Longest, S.V., *Validating CFD predictions of respiratory aerosol deposition: Effects of upstream transition and turbulence*. Journal of Biomechanics, 2006.
21. Crosland, B.M., *An Experimental Characterisation of the Velocities of the Spray Issued from a Pressurised Metered-Dose Inhaler*, in *Department of Mechanical and Aerospace Engineering*. 2008, Carlton University: Ottawa, Ontario.
22. Deepak Tiwari, D.G., Waseem A. Malick, Parshotam L. Madan, *Formulation and Evaluation of Albuterol Metered Dose Inhalers Containing Tetrafluoroethane (P134a), a Non-CFC Propellant*. 1998.
23. Patankar, S.V., *Numerical Heat Transfer and Fluid Flow*. 1980: McGraw-Hill.

ANEXO : Perfis de velocidades axiais para diâmetros de partículas de 1 e 5 μm

Apresentam-se neste anexo os perfis de velocidades axiais obtidos para as localizações axiais distando de 2,5; 7,5; 12,5 e 17,5 mm da extremidade do bocal, para diâmetros de partículas de 3 e 5 μm .

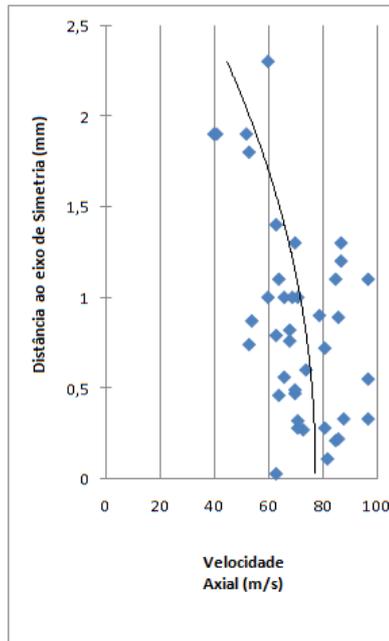


Figura A.1-Velocidade axial instantânea das partículas de aerossol com 3 μm de diâmetro a uma distância axial de 2,5 mm do bocal. A linha representa uma regressão polinomial de 2º grau.

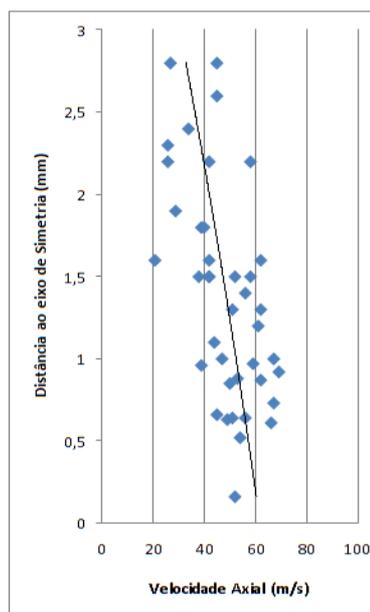


Figura A.2- Velocidade axial instantânea das partículas de aerossol com 3 μm de diâmetro a uma distância axial de 7,5 mm do bocal. A linha representa uma regressão polinomial de 2º grau.

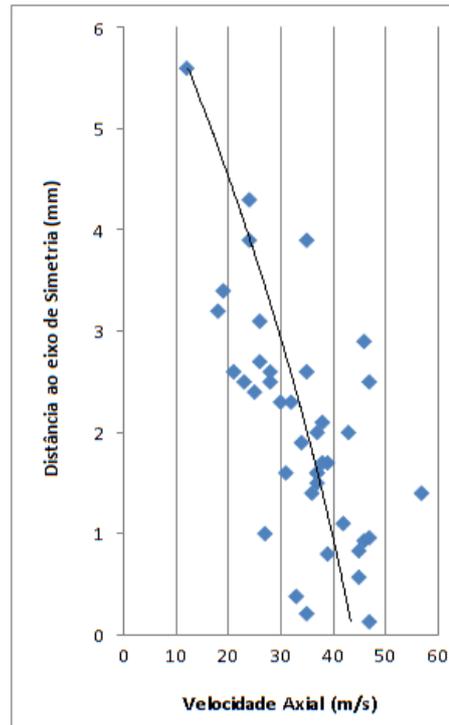


Figura A.3- Velocidade axial instantânea das partículas de aerossol com 3 μm de diâmetro a uma distância axial de 12,5 mm do bocal. A linha representa uma regressão polinomial de 2º grau.

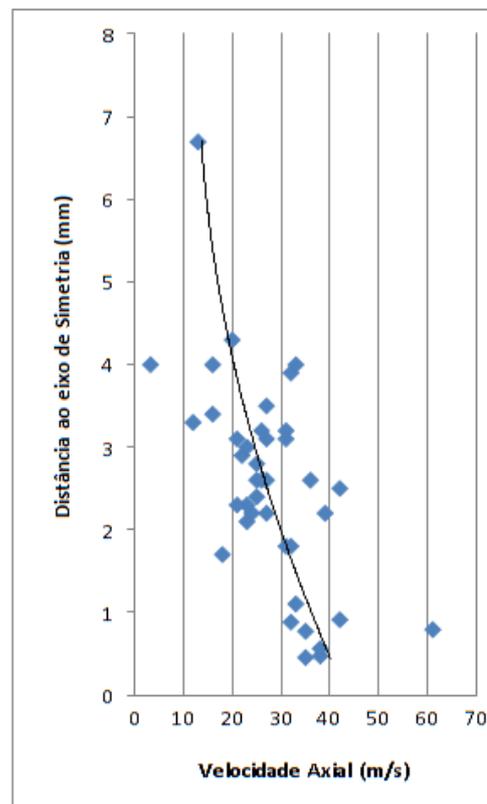


Figura A.4 Velocidade axial instantânea das partículas de aerossol com 3 μm de diâmetro a uma distância axial de 17,5 mm do bocal. A linha representa uma regressão polinomial de 2º grau.

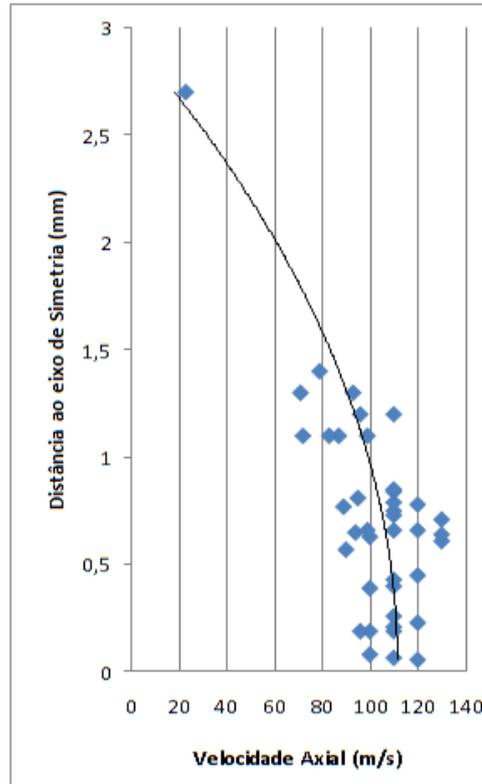


Figura A.5- Velocidade axial instantânea das partículas de aerossol com 5 µm de diâmetro a uma distância axial de 2,5 mm do bocal. A linha representa uma regressão polinomial de 2º grau.

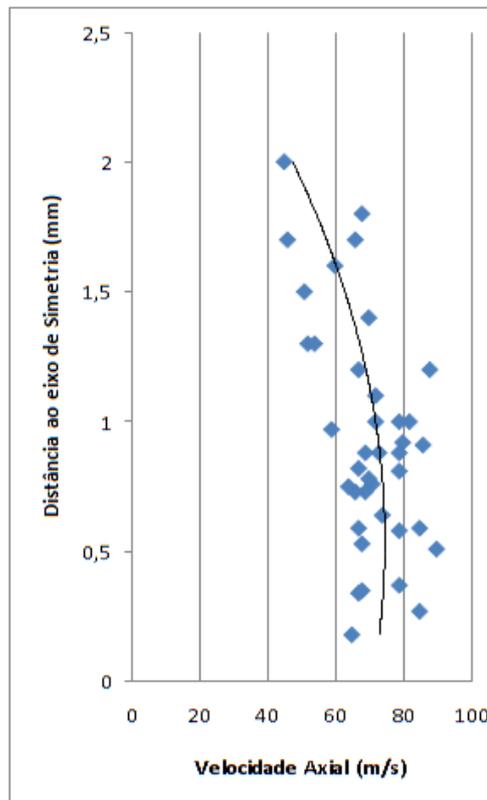


Figura A.6- Velocidade axial instantânea das partículas de aerossol com 5 µm de diâmetro a uma distância axial de 7,5 mm do bocal. A linha representa uma regressão polinomial de 2º grau.

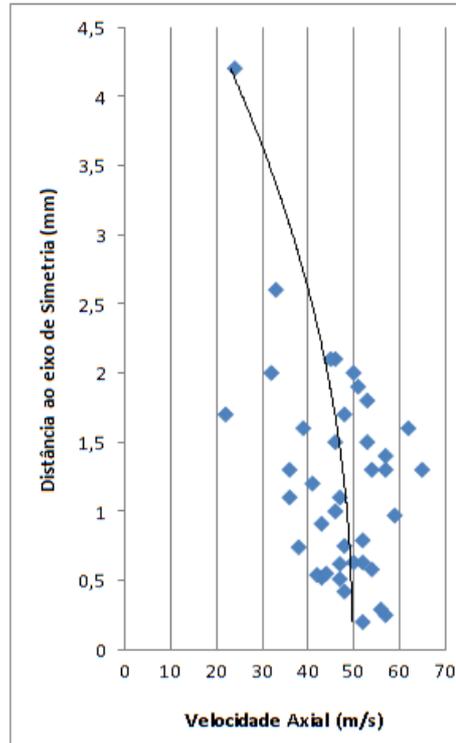


Figura A.7- Velocidade axial instantânea das partículas de aerossol com 5 μm de diâmetro a uma distância axial de 12,5 mm do bocal. A linha representa uma regressão polinomial de 2^o grau.

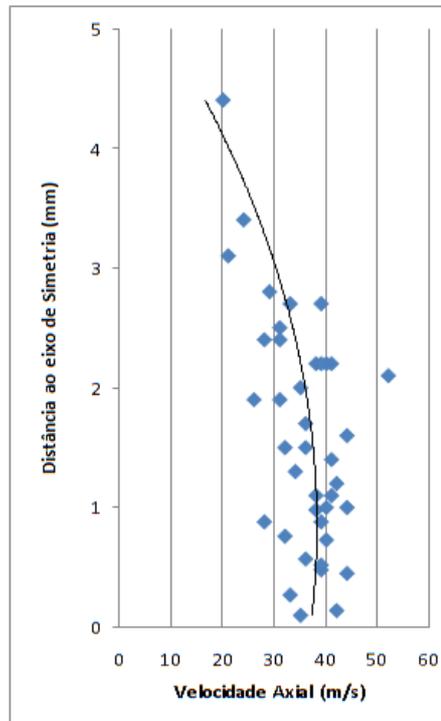


Figura A.8- Velocidade axial instantânea das partículas de aerossol com 5 μm de diâmetro a uma distância axial de 12,5 mm do bocal. A linha representa uma regressão polinomial de 2^o grau.