

Influencia de la densidad de partícula en la performance de aerosolización de inhaladores de polvo seco

Navarro, F.^a ; Renaudo, C.^{a,b}; Bucalá, V.^{a,b}; Bertin, D.^{a,b}

- a. Departamento de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Sur (UNS)
- b. Planta Piloto de Ingeniería Química – PLAPIQUI (UNS-CONICET)
dbertin@plapiqui.edu.ar

Resumen

Dentro de las alternativas de administración de medicamentos de carácter no invasivo de mayor proyección se encuentra la vía inhalatoria. Los dispositivos frecuentemente utilizados para administrar fármacos por vía inhalatoria son: nebulizadores, inhaladores presurizados de dosis medida (IDM) e inhaladores de polvo seco (IPS). Estos últimos son portables, de fácil uso y permiten administrar el fármaco en forma de polvo, tras una inspiración activa del paciente. En los IPS se utilizan polvos con diámetros aerodinámicos muy pequeños (menores a 5 y 3 micrones para tratamientos locales y sistémicos, respectivamente). Si bien los IPS están siendo preferidos por la capacidad de administrar grandes dosis de medicamentos, resolver los problemas de estabilidad respecto de las formulaciones líquidas, no requerir el uso de propelentes ni coordinación entre el disparo y la inhalación, aún existen desafíos vinculados a la dispersión de forma reproducible de pequeñas cantidades controladas de partículas finas. En este sentido, es necesario avanzar en la representación de fuerzas adhesivas y aerodinámicas de pequeñas partículas de distinta forma y porosidad. Considerando que se pueden aún brindar aportes al entendimiento de estos sistemas considerando sistemas simplificados, en este trabajo se estudia el efecto de la porosidad de partículas esféricas en el proceso de aerosolización. En particular en este trabajo, se describen las velocidades requeridas para equilibrar las fuerzas de adhesión y dispersión y se analiza el efecto de la porosidad sobre la dispersión para contribuir al diseño de partículas para inhaladores de polvo seco.

Abstract

One of the alternatives with the greatest projection for the administration of non-invasive drugs is the inhalation route. The devices used to administer drugs by inhalation are: nebulizers, pressurized metered dose inhalers (MDIs) and dry powder inhalers (DPI). DPIs are portable, easy to use and allow the drug administration in powder form after an active inspiration from the patient. In DPIs, powders with very small aerodynamic diameters are used (less than 5 and 3 microns for local and systemic treatments, respectively). Although DPIs are being preferred for the ability to administer large doses of drugs, solve stability problems compared to liquid formulations, eliminate the use of propellants and avoid coordination between the device actuation and patient inhalation, there are still challenges related to the dispersion of small fine particles in controlled amounts and reproducible form. In this sense, it is necessary to improve the representation of adhesive and aerodynamic forces of small particles of different shapes and porosities. Considering that it is possible to contribute to the understanding of these systems using simplified systems, in this work the effect of the porosity of spherical particles in the aerosolization process is studied. In particular, this paper describes the velocities required to balance adhesion and dispersion forces and analyzes the effect of porosity on the particles aerodynamic performance in order to contribute to the design of particles for dry powder inhalers.

Palabras clave. Aerosolización, inhaladores de polvo seco, porosidad, ingeniería de partícula.

INTRODUCCIÓN

Dentro de las alternativas de administración de medicamentos de carácter no invasivo de mayor proyección se encuentra la vía inhalatoria. Los dispositivos frecuentemente utilizados para administrar fármacos por vía inhalatoria son: nebulizadores, inhaladores presurizados de dosis medida (IDM) e inhaladores de polvo seco (IPS). Estos últimos son portables, de fácil uso y permiten administrar el fármaco en forma de polvo, tras una inspiración activa del paciente. En los IPS se utilizan polvos con diámetros aerodinámicos muy pequeños (menores a 5 y 3 micrones para tratamientos locales y sistémicos, respectivamente). Si bien los IPS están siendo preferidos por la capacidad de administrar grandes dosis de medicamentos, resolver los problemas de estabilidad respecto de las formulaciones líquidas, no requerir el uso propulsores ni coordinación entre el disparo y la inhalación, aún existen desafíos vinculados a la dispersión de forma reproducible de pequeñas cantidades controladas de partículas finas [1].

La mecánica de los inhaladores de polvo seco es compleja, esto se debe en gran medida a la variedad de fuerzas adhesivas y dispersivas que actúan sobre las pequeñas partículas de forma irregular y superficie rugosa que comúnmente se utilizan en los IPS.

Entre las fuerzas cohesivas que pueden tener impacto en la aerosolización de las partículas caben mencionar: fuerzas de van der Waals (las cuales pueden representarse por los modelos macroscópicos DMT, adecuado para partículas pequeñas y rígidas, o JKR, válido para partículas grandes y deformables), fuerzas electrostáticas (que pueden convertirse en dispersivas si las cargas de las partículas son iguales) y fuerzas capilares por puentes líquidos [2]. En ausencia de humedad, las fuerzas de van der Waals son las tensiones de cohesión más importantes para partículas pequeñas [3]. Las partículas no son materiales de superficie perfectamente lisa, las reales tienen un cierto grado de rugosidad superficial que mantiene las partículas a distancia por las asperezas y pueden reducir las fuerzas de van der Waals.

Para que las partículas de polvo sean inhaladas en un IPS, éstas deben ser arrastradas por el aire inhalado venciendo las fuerzas de cohesión. El fenómeno de aerosolización es muy complejo, razón por la cual en este trabajo se aborda el estudio de un sistema simplificado: partículas

esféricas porosas con asperezas en contacto con una superficie plana. La contribución principal a lo ya reportado en la literatura es el estudio de la porosidad de la partícula en el proceso de aerosolización del sistema simplificado mencionado. Además, se aportan ecuaciones aproximadas para el cálculo de velocidades mínimas necesarias para aerosolizar las partículas.

DESARROLLO

Modelo matemático

En la Figura 1 se presenta una partícula esférica porosa con asperezas en contacto con una superficie plana. Al introducirse un flujo de aire aparecen las fuerzas de sustentación (F_{lift}) y arrastre (F_{drag}), que favorecen el movimiento de la partícula. Estas fuerzas están contrapuestas por las de adhesión (F_{ad}) y de fricción (F_{fr}). El momento de la fuerza o torque (M_C) también es de interés, ya que la partícula puede comenzar a rodar a lo largo de la superficie si el torque supera la resistencia producida por la adhesión.

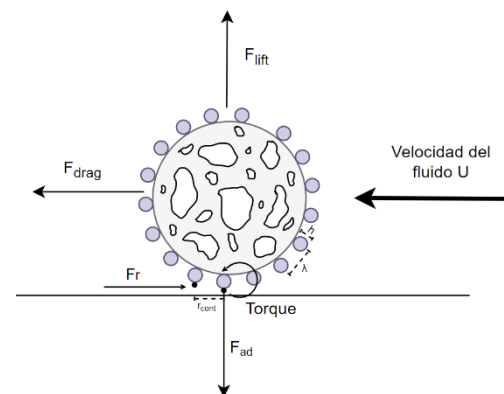


Figura 1. Fuerzas de cohesión y dispersivas en el sistema simplificado bajo estudio. Adaptado de [2].

En la Tabla 1 se resumen las ecuaciones empleadas para el cálculo de las distintas fuerzas involucradas en el sistema de la Figura 1. En este trabajo, los coeficientes C_L , C_D y C_M (descritos en las ecuaciones de la Tabla 1) han sido ajustados a las siguientes expresiones del tipo de la ley de la potencia:

$$C_L = \frac{3.4}{Re^{\alpha_L}} \quad (11)$$

$$C_D = \frac{42.6}{Re^{\alpha_D}} \quad (12)$$

$$C_M = \frac{29.1}{Re^{\alpha_M}} \quad (13)$$

donde α_L , α_D y α_M son parámetros definidos para distintos rangos de números de Reynolds (Tabla 2).

En la Tabla 3 se presentan datos típicos correspondientes a un sistema IPS [2]. Tabor introdujo el parámetro adimensional ϑ (Ecuación 2, Tabla 1) y propuso que el modelo de adhesión DMT se debería utilizar para $\vartheta \leq 0.1$, mientras que el modelo JKR sería más adecuado para $\vartheta \geq 5$ [4]. Para los datos de la Tabla 3 se obtiene $\vartheta = 5$. Por lo tanto, las siguientes ecuaciones son desarrolladas en base al modelo JKR.

Movimiento de la partícula en dirección normal a la pared

Cuando la fuerza de sustentación supera a la de adhesión, la partícula se despega de la pared y entonces puede ser aerosolizada. La velocidad mínima de aire que permite la sustentación de la partícula puede obtenerse cuando:

$$F_{lift} = F_{ad} \quad (14)$$

Utilizando las ecuaciones (1), (3) y (11), resulta:

$$\frac{3.4}{Re^{\alpha_L}} \frac{1}{2} \rho_f \frac{\pi}{4} d^2 U^2 = \frac{3}{2} \pi \gamma a \quad (15)$$

donde U es la velocidad del fluido en la capa límite a una distancia $d/2$ de la pared. El valor de α_L se obtiene de la Tabla 2.

Considerando la definición del Re (ecuación 5), a partir de la ecuación (15) es posible estimar la velocidad mínima de sustentación:

$$U_L = \left(\frac{3.53 \gamma a}{\rho_f^{1-\alpha_L} \mu^{\alpha_L}} \right)^{\frac{1}{2-\alpha_L}} \frac{1}{d} \quad (16)$$

De acuerdo a la Ecuación 16, la velocidad mínima que permite sustentar la partícula resulta inversamente proporcional al diámetro de partícula d .

Movimiento de la partícula en dirección paralela a la pared

En relación al movimiento de la partícula por deslizamiento, se supondrá que existe tal movimiento sobre la superficie si la fuerza de

arrastre es mayor que la fuerza de rozamiento. Esta última fuerza se considera proporcional a la fuerza normal resultante de las de adhesión y sustentación, incorporando el coeficiente estático de fricción μ_s como constante de proporcionalidad. Entonces, la velocidad mínima de aire que permite el movimiento de la partícula por deslizamiento se obtiene a partir de:

$$F_{drag} = F_{fr} = \mu_s (F_{ad} - F_{lift}) \quad (17)$$

Si se considera $F_{ad} \gg F_{lift}$, lo cual es una suposición adecuada para bajas velocidades de aire [2], el balance se puede reescribir como:

$$F_{drag} = \mu_s F_{ad} \quad (18)$$

Utilizando las ecuaciones (6), (1) y (12), resulta:

$$\frac{42.6}{Re^{\alpha_D}} \frac{1}{2} \rho_f \frac{\pi}{4} d^2 U^2 = \mu_s \frac{3}{2} \pi \gamma a \quad (19)$$

Considerando la definición del Re (ecuación 5), a partir de la ecuación (19) es posible estimar la velocidad mínima de deslizamiento:

$$U_S = \left(\frac{0.282 \gamma a \mu_s}{\rho_f^{1-\alpha_D} \mu_f^{\alpha_D}} \right)^{\frac{1}{2-\alpha_D}} \frac{1}{d} \quad (20)$$

La velocidad mínima de deslizamiento también resulta inversamente proporcional al diámetro de partícula d .

Movimiento de la partícula por rodamiento

Para que la partícula pueda rodar sobre la pared se debe cumplir [2]:

$$M_c > r_{cont} (F_{ad} - F_{lift}) \quad (21)$$

Las partículas ruedan para bajas velocidades, por esta razón si a) estos momentos se igualan, b) se asume que $F_{ad} \gg F_{lift}$ y c) se consideran las ecuaciones (9), (5) y (13), la Ecuación 21 puede expresarse como:

$$\frac{29.1}{Re^{\alpha_M}} \frac{1}{2} \rho_f \frac{\pi}{4} d^3 U^2 = r_{cont} \frac{3}{2} \pi \gamma a \quad (22)$$

Luego, la ecuación (22) puede expresarse como:

$$U_T = \left[\frac{0.604 \gamma a}{\rho_f^{1-\alpha_M} \mu_f^{\alpha_M}} \left(\frac{\gamma a^2}{E_m} \right)^{\frac{1}{3}} \right]^{\frac{1}{2-\alpha_M}} \frac{1}{d^{\frac{3-\alpha_M}{2-\alpha_M}}} \quad (23)$$



Tabla 1. Modelo matemático.

Fuerza o parámetro	Ecuación
Fuerza de adhesión	$F_{ad} = \begin{cases} 2\pi\gamma a & (DMT) \\ \frac{3}{2}\pi\gamma a & (JKR) \end{cases} \quad (1)$
Parámetro Tabor	$\vartheta = \left(\frac{2\gamma^2 d}{E_m^2 D^3}\right)^{\frac{1}{3}} \quad (2)$
Fuerza de sustentación	$F_{lift} = C_L \frac{1}{2} \rho_f \frac{\pi}{4} d^2 U^2 \quad (3)$
Coefficiente de sustentación	$C_L = 5.811 - 4.339 Re^{0.0429} \tanh(0.9395 Re^{0.3531} - 0.2966) + 0.0589 \tanh(-0.1137 Re + 2.5386) \quad (4)$
Reynolds de partícula	$Re = Ud\rho_f/\mu_f \quad (5)$
Fuerza de arrastre	$F_{drag} = C_D \frac{1}{2} \rho_f \frac{\pi}{4} d^2 U^2 \quad (6)$
Coefficiente de arrastre	$C_D = \frac{40.812}{Re \left[1 - \frac{0.2817}{Re^{0.0826}} \sinh^{-1}(0.238 Re)\right]} \quad (7)$
Radio de contacto	$r_{cont} = \begin{cases} \left[\frac{a}{2E_m} (-F_{lift} + 2\pi\gamma a)\right]^{\frac{1}{3}} & (DMT) \\ \left[\frac{a}{2E_m} \left(-F_{lift} + 3\pi\gamma a + \sqrt{-6\pi\gamma a F_{lift} + (3\pi\gamma a)^2}\right)\right]^{\frac{1}{3}} & (JKR) \end{cases} \quad (8)$
Torque	$M_c = C_M \frac{1}{2} \rho_f \frac{\pi}{4} d^3 U^2 \quad (9)$
Coefficiente de momento	$C_M = \frac{28.1407}{Re \left[1 - \frac{0.25}{Re^{0.0667}} \sinh^{-1}(0.2115 Re)\right]} \quad (10)$

Tabla 2. Ajuste de coeficientes usando modelos tipo ley de la potencia.

Coefficiente	$0.1 \leq Re < 1$	$1 \leq Re \leq 25$
α_L	0.2	0.4
α_D	1	0.75
α_M	1	0.8

Relación entre la velocidad necesaria de aire y la densidad relativa de partícula

Las ecuaciones 16, 20 y 23 proveen expresiones para calcular la velocidad mínima que permite el movimiento de la partícula por sustentación, deslizamiento o rodamiento, respectivamente. Además, es importante notar que el diámetro geométrico de la partícula (d) se relaciona con el diámetro aerodinámico (d_{ae}) según la siguiente ecuación [1]:

$$d_{ae} = d\sqrt{\rho_p} \quad (24)$$

donde ρ_p es la densidad relativa de la partícula respecto al agua.

Considerando los datos de la Tabla 3 y las velocidades dadas por las ecuaciones (16), (20) y (23), en la Tabla 4 se presentan las velocidades mínimas en función del diámetro aerodinámico y la densidad de la partícula.

Resultados

En la Figura 2 se muestran las velocidades mínimas de la Tabla 4 en función de la densidad relativa de partícula, para un diámetro aerodinámico de partícula fijo igual a 3 μm . Estas velocidades se presentan para rugosidades de 60 y 200 nm. De acuerdo a la Figura 2, las velocidades mínimas (que permiten iniciar el movimiento de las partículas) disminuyen para las partículas de menor densidad. Por lo tanto, para un diámetro aerodinámico fijo, es más fácil aerosolizar partículas de diámetros geométricos más grandes y de densidades más bajas. Además, se observa que las partículas son más fáciles de aerosolizar cuanto mayor es su rugosidad.



Tabla 3. Datos utilizados para los cálculos [2].

Símbolo	Definición	Valor
γ	Energía superficial, (mJ/m ²)	58
E_m	Módulo elástico modificado, (Pa)	2.45x10 ⁹
a	$\lambda^2/29 h$, escala de longitud de rugosidad, (m)	
λ	Distancia entre rugosidades, (nm)	600
h	Altura de rugosidad, (nm)	60 y 200
μ_f	Viscosidad del aire, (kg/ms)	1.8x10 ⁻⁵
d	Diámetro de partícula, (mm)	3
ρ_f	Densidad del aire, (kg/m ³)	1.2
μ_s	Coefficiente estático de fricción, (-)	0,1

Tabla 4. Velocidades mínimas para desplazamiento de la partícula (unidades SI).

Expresión simbólica	Evaluada usando datos de Tabla 3, h=60 nm	Evaluada usando datos de Tabla 3, h=200 nm
$U_L = \left(\frac{3.53\gamma a}{\rho_f^{1-\alpha_L} \mu^{\alpha_L}} \right)^{\frac{1}{2-\alpha_L}} \frac{1}{d}$	$\begin{cases} 2.49 \times 10^{-4} \frac{\sqrt{\rho_p}}{d_{ae}} & Re \leq 1 \\ 3.53 \times 10^{-4} \frac{\sqrt{\rho_p}}{d_{ae}} & Re > 1 \end{cases}$	$\begin{cases} 1.27 \times 10^{-4} \frac{\sqrt{\rho_p}}{d_{ae}} & Re \leq 1 \\ 1.67 \times 10^{-4} \frac{\sqrt{\rho_p}}{d_{ae}} & Re > 1 \end{cases}$
$U_S = \left(\frac{0.282\gamma a \mu_s}{\rho_f^{1-\alpha_D} \mu_f^{\alpha_D}} \right)^{\frac{1}{2-\alpha_D}} \frac{1}{d}$	$\begin{cases} 1.88 \times 10^{-5} \frac{\sqrt{\rho_p}}{d_{ae}} & Re \leq 1 \\ 1.80 \times 10^{-5} \frac{\sqrt{\rho_p}}{d_{ae}} & Re > 1 \end{cases}$	$\begin{cases} 5.64 \times 10^{-5} \frac{\sqrt{\rho_p}}{d_{ae}} & Re \leq 1 \\ 6.86 \times 10^{-5} \frac{\sqrt{\rho_p}}{d_{ae}} & Re > 1 \end{cases}$
$U_T = \left[\frac{0.604\gamma a}{\rho_f^{1-\alpha_M} \mu_f^{\alpha_M}} \left(\frac{\gamma a^2}{E_m} \right)^{\frac{1}{3}} \right]^{\frac{1}{2-\alpha_M}} \frac{1}{d^{\frac{3-\alpha_M}{2-\alpha_M}}}$	$\begin{cases} 5.04 \times 10^{-12} \frac{\rho_p}{d_{ae}^2} & Re \leq 1 \\ 4.06 \times 10^{-12} \frac{\rho_p^{0.917}}{d_{ae}^{1.83}} & Re > 1 \end{cases}$	$\begin{cases} 5.45 \times 10^{-13} \frac{\rho_p}{d_{ae}^2} & Re \leq 1 \\ 9.47 \times 10^{-12} \frac{\rho_p^{0.917}}{d_{ae}^{1.83}} & Re > 1 \end{cases}$

De acuerdo a la Figura 2, la velocidad mínima U_L para vencer la fuerza de adhesión es un orden de magnitud mayor que la velocidad mínima U_S necesaria para vencer la fuerza de fricción. A su vez, la velocidad mínima U_T es la menor de las tres velocidades mínimas. Estos resultados indican que, para un sistema de aerosolización en el que se aumenta gradualmente la velocidad de aire partiendo de un estado de reposo, el primer movimiento de las partículas de polvo ocurre por rodamiento, luego por deslizamiento y, por último, por sustentación.

Para establecer si en un IPS, una partícula será capaz de moverse, es necesario comparar las velocidades mínimas antes presentadas con la velocidad del aire dentro del dispositivo. Debido a su pequeño diámetro, las partículas se encuentran dentro de la capa límite del flujo de aire cuando están adheridas a una superficie. Por lo tanto, la velocidad del aire en contacto con las partículas es menor a la velocidad superficial. Considerando la Ecuación de Blasius [5] para distancias de pared muy pequeñas, se obtiene la siguiente relación:

$$\frac{v_x}{U_\infty} = 0.33y \sqrt{\frac{\rho_f U_\infty}{\mu_f x}} \quad (25)$$

donde v_x es la velocidad de aire a una distancia y de la pared (dentro de la capa límite), U_∞ es la velocidad superficial y x es la dirección a lo largo de la pared. Evaluando la distancia normal a la pared en el radio de la partícula, $y = d/2 = d_{ae}/(2\sqrt{\rho_p})$, se obtiene:

$$v_x = 0.165 U_\infty^{3/2} \sqrt{\frac{\rho_f d_{ae}}{\mu_f x \sqrt{\rho_p}}} \quad (26)$$

Considerando valores típicos de caudales de aire y dimensiones de un IPS, se estima una velocidad U_∞ de 14 m/s [6]. Para esta velocidad y los datos de la Tabla 3, en la Figura 2 se presenta la velocidad v_x en función de la densidad relativa de partícula, para x igual a 3 μm y 1 cm (i.e., el diámetro de partícula y una longitud característica del IPS, respectivamente). Por comparación con las velocidades mínimas, se observa que el flujo de aire no sería capaz de producir la sustentación de las partículas. Sin embargo, es posible producir el rodamiento y el deslizamiento de las partículas. Por ejemplo, la Figura 2 indica que partículas con asperezas de 60 nm y al comienzo de la capa límite ($x=3 \mu\text{m}$), las partículas serán capaces de moverse por deslizamiento solo si la densidad relativa es menor a 0.6.

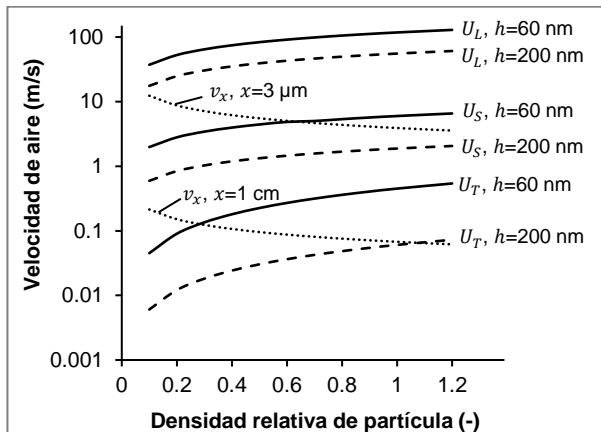


Figura 2. Velocidades mínimas de aire en función de la densidad de partícula, para un diámetro aerodinámico de 3 μm .

En la Figura 3 se presentan las velocidades mínimas de aire necesarias para mover las partículas en función de la densidad relativa de partícula, para un diámetro aerodinámico de 5 μm . Además, se muestran las velocidades v_x del aire en contacto con las partículas. Con respecto a las velocidades mínimas, se observa que éstas disminuyen para mayores d_{ae} . Para mostrar con mayor claridad este resultado, en la Figura 4 se presenta la velocidad U_L para 3 y 5 μm y rugosidades de 60 y 200 nm. Retornando a la Figura 3 y por comparación entre las velocidades mínimas y v_x , se encuentra que la sustentación de las partículas no sería posible. Con respecto al movimiento por deslizamiento, y para el ejemplo antes mencionado de partículas con asperezas de 60 nm y ubicadas al comienzo de la capa límite ($x=5 \mu\text{m}$), las partículas serán capaces de moverse por deslizamiento para densidades relativas menores a 1.2.

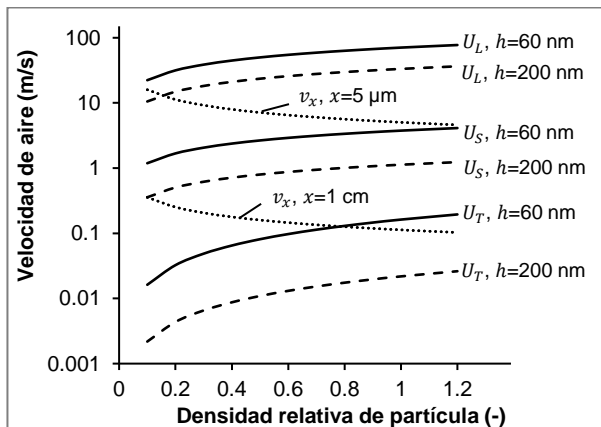


Figura 3. Velocidades mínimas de aire en función de la densidad de partícula, para un diámetro aerodinámico de 5 μm .

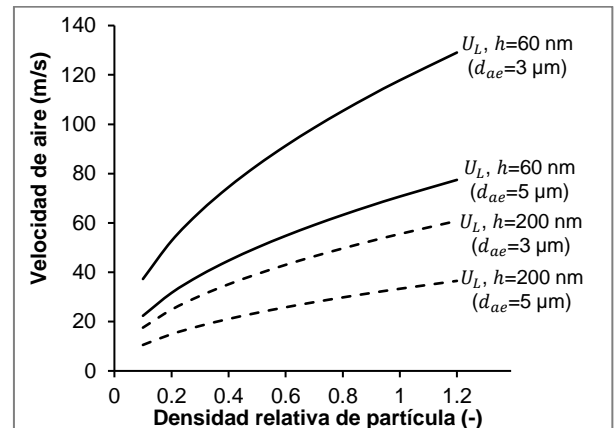


Figura 4. Comparación entre velocidades U_L para diámetros aerodinámicos de 3 y 5 μm .

CONCLUSIONES

Para los datos considerados, los resultados indican que es poco probable que las partículas puedan separarse de las paredes por sustentación, aunque son factibles de deslizarse y rodar. Estos movimientos dependen de las propiedades de las partículas (densidad, rugosidad, tamaño). Si bien las velocidades de aire en los IPS son mucho más bajas que las necesarias para la sustentación directa, debe tenerse en cuenta que los gradientes de velocidad pueden ser muy altos y promover que las partículas se despeguen de la pared del dispositivo.

Para favorecer la aerosolización es conveniente trabajar con partículas grandes y poco densas. Aunque el modelo desarrollado presenta simplificaciones, los resultados numéricos son los esperados para estos sistemas [2]. Una de las simplificaciones del modelo es que cada movimiento de las partículas (sustentación, deslizamiento y rodamiento) se evaluó en forma aislada, cuando en realidad todas las fuerzas actúan simultáneamente.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y a la Universidad Nacional del Sur (UNS) por el soporte financiero.

REFERENCIAS

- [1] Gallo, L., Serain, M. A., Renaudo, C., López, E., Bucalá, V. (2021). Influence of microbubbles on the production of spray-dried inhalable particles. *Drying Technology*, 1-13.



- [2] Finlay, W. H. (2001). The mechanics of inhaled pharmaceutical aerosols: an introduction. *Academic press*.
- [3] Weiler, C., Egen, M., Trunk, M., & Langguth, P. (2010). Force control and powder dispersibility of spray dried particles for inhalation. *Journal of pharmaceutical sciences*, 99(1), 303-316.
- [4] Willert, E., Lyashenko, I. A., & Popov, V. L. (2018). Influence of the Tabor parameter on the adhesive normal impact of spheres in Maugis–Dugdale approximation. *Computational Particle Mechanics*, 5(3), 313-318.
- [5] White, F. M. (2016). Fluid Mechanics. 8th Edition. *McGraw-Hill*.
- [6] Zhou, Q. T., Tong, Z., Tang, P., Citterio, M., Yang, R., & Chan, H. K. (2013). Effect of device design on the aerosolization of a carrier-based dry powder inhaler—a case study on Aerolizer® Foradile®. *The AAPS journal*, 15(2), 511-522.