



Universidade do Minho  
Escola de Engenharia

Manuel Viana Silva

Avaliação Experimental da  
Eficiência de Câmaras de Expansão

Manuel Viana Silva Avaliação Experimental da  
Eficiência de Câmaras de Expansão

UMinho | 2014

Novembro de 2014





Universidade do Minho  
Escola de Engenharia

Manuel Viana Silva

Avaliação Experimental da  
Eficiência de Câmaras de Expansão

Dissertação de Mestrado  
Ciclo de Estudos Integrados Conducentes ao  
Grau de Mestre em Engenharia Mecânica

Trabalho efetuado sob a orientação de  
Professor Doutor José Carlos Teixeira  
Professora Doutora Senhorinha Teixeira

## DECLARAÇÃO

Nome: Manuel Viana da Silva

Correio electrónico: manuelvsilva89@gmail.com

Tlm.: 918 922 078

Número do Bilhete de Identidade: 13561785

Título da dissertação: Avaliação Experimental da Eficiência de Câmaras de Expansão

Ano de conclusão: 2014

Orientadores:

Professor José Carlos Teixeira

Professora Senhorinha Teixeira

Designação do Mestrado:

Ciclo de Estudos Integrados Conducentes ao Grau de Mestre em Engenharia Mecânica

Área de Especialização: Energia e Ambiente

Escola de Engenharia

Departamento de Engenharia Mecânica

1. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA DISSERTAÇÃO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
2. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA DISSERTAÇÃO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.), APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
3. De acordo com a legislação em vigor, não é permitida a reprodução de qualquer parte desta dissertação

Guimarães, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, antes de mais, aos meus orientadores, Professor Doutor José Carlos Teixeira, do Departamento de Engenharia Mecânica e Professora Doutora Senhorinha Teixeira, do Departamento de Produção e Sistemas, ambos docentes da Universidade do Minho, por toda a atenção e apoio prestado na elaboração desta dissertação.

Expresso também a minha profunda gratidão ao aluno de doutoramento Ricardo Falcão Oliveira por toda a orientação prática dada e que foi necessária para a boa execução das tarefas experimentais, assim como agradeço também toda a sua disponibilidade para atender qualquer dúvida relativa à temática da dissertação.

Ao Manuel Oliveira, aluno de doutoramento do Departamento de Engenharia de Polímeros da Universidade do Minho e ao Engenheiro Maurício Malheiro, do mesmo departamento, agradeço por terem disponibilizado inúmeras vezes o equipamento laboratorial e o espectrofotómetro, assim como agradeço a paciência que ambos dispensaram para me instruir a utilizar os equipamentos da melhor forma.

Agradeço ao Professor Doutor Eurico Seabra pelo auxílio prestado na montagem e calibração do equipamento pneumático que compôs parte da instalação experimental utilizada.

Ao Miguel Abreu, técnico responsável pelo laboratório de materiais, agradeço por ter disponibilizado vários recursos do respetivo laboratório, nomeadamente água destilada, reagentes e diversos materiais de vidro.

Ao Professor Doutor António Pontes, do Departamento de Polímeros da Universidade do Minho, agradeço por se ter mostrado disponível e ter prestado auxílio na criação de um componente polimérico indispensável à realização de muitos ensaios experimentais.

A alguns docentes do Departamento de Engenharia Mecânica, nomeadamente o Professor Doutor Paulo Flores, o Professor Doutor Pedro Lobarinhas, o Professor Doutor Eduardo Ferreira, o Professor Doutor Luis Ferreira da Silva e o Professor Doutor Caetano Monteiro, agradeço os ensinamentos e sábias palavras que muito contribuíram para que o trabalho fosse desenvolvido no melhor dos sentidos.

Aos meus amigos de longa data dirijo uma palavra de apreço por toda a motivação e apoio que me deram ao longo deste ano, sobretudo nos momentos menos bons. Em especial, agradeço ao Ricardo Souza Filho, amigo de muitos anos e que sempre me

aconselhou com a melhor das intenções relativamente à minha vida académica e profissional e que, infelizmente, não poderá partilhar da minha alegria no momento da conclusão da minha formação profissional.

Aos meus pais e à minha irmã, agradeço o total e incondicional apoio prestado não só ao longo deste último ano, mas durante toda a minha vida, perante todos os desafios que se me impunham e a que me propus.

Agradeço à Margarida por toda a sua compreensão face à minha frequente indisponibilidade e apreensão exibida neste período da minha vida, como agradeço as suas palavras amigas que me permitiram estar tranquilo nos momentos mais desassossegados e todas as lições dadas no sentido de levar o trabalho desenvolvido a bom porto.

Espero assim que as minhas palavras de apreço possam honrar, nem que de uma forma singela seja, todos aqueles que contribuíram para que eu conseguisse chegar a este patamar e ultrapassar todos os obstáculos.

A todos os mencionados,  
MUITO OBRIGADO!

## RESUMO

A asma é uma doença pulmonar obstrutiva crónica que afeta uma grande parte da população mundial, sobretudo nas regiões mais desenvolvidas do planeta. Estima-se que cerca de cerca de 300 milhões de indivíduos (4.2% da população mundial) sejam asmáticos, havendo tendência para o aumento deste número em função da crescente urbanização global. O recurso a inaladores pressurizados acoplados a câmaras de expansão compõe uma das soluções oferecidas pela terapia da inalação e é, atualmente, a técnica mais eficaz para o tratamento da asma, sobretudo para crianças e pacientes com dificuldades de coordenação motora.

O trabalho desenvolvido ao longo desta dissertação visa assim aferir e comparar a eficiência de diferentes câmaras de expansão, numa tentativa de identificar e quantificar a influência dos parâmetros de utilização e das características técnicas dos dispositivos no respetivo desempenho. A análise da eficiência dos diferentes produtos foi feita com recurso a diversos ensaios experimentais, segundo várias condições de teste, pretendendo com estas reproduzir os fenómenos respiratórios inerentes à respiração humana. Para tal, a configuração da instalação experimental sofreu várias alterações para que assim se pudessem simular diferentes tipos de ensaio.

Após a realização dos testes experimentais e análise dos resultados foi possível concluir que o desempenho de uma câmara de expansão varia, de facto, em função do seu material constituinte, características geométricas, assim como varia segundo diferentes condições de utilização. Mais concretamente, foi possível concluir que as câmaras construídas com materiais anti-estáticos retêm ligeiramente menos partículas no seu interior do que aquelas fabricadas com polímeros convencionais; foi também possível notar a variação de rendimento dos dispositivos em função do caudal inspiratório, não se podendo, ainda assim, estabelecer uma relação entre caudal e dose de fármaco emitido; devido à impossibilidade de controlar algumas variáveis experimentais, concluiu-se também que a reprodutibilidade dos testes era difícil de alcançar, contribuindo assim para o aparecimento de alguns erros experimentais.

Posteriormente, efetuaram-se testes experimentais com um impactor em cascata, para 3 dispositivos diferentes, todos eles anti-estáticos. Neste caso não se registaram diferenças significativas nas dimensões médias das partículas de fármaco recolhidas das 3 câmaras avaliadas.





## ABSTRACT

Asthma is a chronic pulmonary obstructive disease that affects a large part of the World's population, mainly in the most developed regions of the globe. It is estimated that about 300 million people (4.2% of the global population) are asthmatic and it is also expected that this number rise together with the raising level of global urbanization. The use of pressurized inhalers coupled to holding chambers is one of the solutions that is available within the inhalation therapies and it is, currently, the most effective technique for the treatment of asthma, mainly for young children and individuals with motor coordination difficulties.

The work undertaken throughout this thesis aims to assess and compare the efficiency of different valved-holding chambers, in an attempt to identify and quantify the influence of handling parameters and device technical characteristics in their respective performance. The efficiency analysis of the different products was made by performing several experimental trials, according to different testing conditions, intending with these to reproduce the respiratory phenomenon inherent to the human respiration. To do so, the experimental installation configuration suffered numerous changes so that it was possible to simulate assays of different kinds.

After performing the experimental trials and the result analysis, it was possible to conclude that the performance of a valved-holding chamber varies depending on its building material, geometrical characteristics, such as volume and body length, as well as it varies with different handling conditions. More specifically, it was possible to notice that the devices built with antistatic materials retain a larger amount of particles in its interior than those made out of conventional polymers; it was also possible to confirm the efficiency's variation as function of inspiratory airflow, being, however, impossible to establish a relation between inspiratory airflow and total amount of salbutamol emitted; due to the impossibility to control certain experimental variables, it became clear that the reproducibility of the assays was hard to obtain, thus contributing to the appearance of some experimental errors.

At a later stage, experimental tests using a cascade impactor were performed for 3 different devices, all of them antistatic. In this case, it was not possible to point significant differences in the average dimensions of the particles emitted by each device.



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>3</b>
<b>1.1 ASMA</b>	<b>3</b>
<b>1.2 ENQUADRAMENTO TEÓRICO</b>	<b>5</b>
<b>1.3 OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<b>1.4 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO</b>	<b>6</b>
<b>2. O SISTEMA RESPIRATÓRIO HUMANO E A TERAPIA DA INALAÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>2.1 SISTEMA RESPIRATÓRIO</b>	<b>11</b>
<b>2.2 TERAPIA DA INALAÇÃO</b>	<b>12</b>
2.2.1 FÁRMACOS E PROPELENTES	13
2.2.2 DEPOSIÇÃO DE PARTÍCULAS NAS VIAS RESPIRATÓRIAS	15
2.2.3 DISPOSITIVOS DE INALAÇÃO	17
<b>2.3 CÂMARAS DE EXPANSÃO</b>	<b>23</b>
2.3.1 CÂMARAS TUBULARES	24
2.3.2 CÂMARAS DE FLUXO INVERSO	25
2.3.3 CÂMARAS DE FLUXO UNIDIRECIONAL	25
<b>2.4 CÂMARAS DE EXPANSÃO DE FLUXO UNIDIRECIONAL</b>	<b>26</b>
2.4.1 CONSTITUINTES E FUNCIONAMENTO	26
2.4.2 EFICIÊNCIA DE CÂMARAS DE EXPANSÃO	29
2.4.2.1 Equipamentos para avaliação experimental da eficiência de câmaras de expansão	31
2.4.2.2 Factores de influência na eficiência de uma câmara de expansão	35
<b>3. MATERIAIS E PROCEDIMENTOS</b>	<b>49</b>
<b>3.1 SELEÇÃO DO FÁRMACO</b>	<b>49</b>
<b>3.2 SELEÇÃO DO SOLVENTE</b>	<b>49</b>
<b>3.3 SELEÇÃO DOS DISPOSITIVOS A AVALIAR</b>	<b>50</b>
<b>3.4 PROCEDIMENTOS GERAIS PARA AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO DOS DISPOSITIVOS</b>	<b>51</b>
3.4.1 PROCESSO DE LAVAGEM DAS CÂMARAS DE EXPANSÃO	51
3.4.2 SECAGEM DO MATERIAL EXPERIMENTAL	51
3.4.3 FILTROS DE PARTÍCULAS	52
3.4.4 QUANTIFICAÇÃO DE MASSA DE SALBUTAMOL	53
<b>3.5 AVALIAÇÃO DA MASSA DE FÁRMACO EMITIDA POR CADA DISPARO DO PMDI</b>	<b>55</b>
<b>3.6 INTERFERÊNCIAS NA MEDIÇÃO DE ABSORVÂNCIA</b>	<b>55</b>

<b>3.7</b>	<b>ROTÂMETRO</b>	<b>56</b>
<b>3.8</b>	<b>INSTALAÇÕES EXPERIMENTAIS E PROCEDIMENTOS</b>	<b>57</b>
3.8.1	ENSAIOS FULL-DOSE	57
3.8.2	ENSAIOS A FLUXO VARIÁVEL	60
3.8.3	ENSAIOS COM O MSLI	63
3.8.4	ENSAIOS COM A CÂMARA DE ALTA VELOCIDADE	66
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>71</b>
<b>4.1</b>	<b>CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS</b>	<b>71</b>
<b>4.2</b>	<b>CALIBRAÇÃO DOS INSTRUMENTOS</b>	<b>72</b>
4.2.1	CURVA DE CALIBRAÇÃO DE ABSORVÂNCIA	72
4.2.2	FILTROS	73
4.2.3	ABSORVÂNCIA DOS COMPONENTES	74
4.2.4	AVALIAÇÃO DA DOSE EMITIDA PELO PMDI	74
4.2.5	ROTÂMETRO	75
<b>4.3</b>	<b>RESULTADOS FULL-DOSE</b>	<b>76</b>
4.3.1	TESTES COM CAUDAL DE 26 L/MIN	76
4.3.2	TESTES COM CAUDAL DE 15 E 40 L/MIN	84
<b>4.4</b>	<b>RESULTADOS COM FLUXO VARIÁVEL</b>	<b>89</b>
<b>4.5</b>	<b>RESULTADOS COM O MSLI</b>	<b>96</b>
<b>4.6</b>	<b>RESULTADOS COM CÂMARA DE ALTA VELOCIDADE</b>	<b>105</b>
<b>5.</b>	<b>CONCLUSÕES E TRABALHO FUTURO</b>	<b>113</b>
<b>5.1</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>113</b>
<b>5.2</b>	<b>TRABALHO FUTURO</b>	<b>115</b>
	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>121</b>
	<b>ANEXO A – CARACTERÍSTICA DO PROPELENTE HFA-134A</b>	<b>133</b>
	<b>ANEXO B – MODELO DE WEIBEL</b>	<b>134</b>
	<b>ANEXO C – CARACTERÍSTICAS DE FUNCIONAMENTO DA BOMBA DE VÁCUO</b>	<b>136</b>
	<b>ANEXO D – FÁRMACO COLETADO POR ESTÁGIO, EFICIÊNCIA E DOSE EMITIDA, A 26 L/MIN</b>	<b>137</b>
	<b>ANEXO E – FÁRMACO COLETADO POR ESTÁGIO, A 26 L/MIN</b>	<b>139</b>
	<b>ANEXO F – FÁRMACO COLETADO POR ESTÁGIO, A FLUXO DE AR VARIÁVEL</b>	<b>140</b>
	<b>ANEXO G – FÁRMACO COLETADO POR ESTÁGIO DO MSLI, A 30 L/MIN</b>	<b>141</b>

<b>ANEXO H – PERCENTAGEM DE FÁRMACO COLETADO NO MSLI EM FUNÇÃO DOS CUT-OFF-DIAMETERS, A 30 L/MIN</b>	<b>142</b>
<b>ANEXO I – MATRIZ DOS RESULTADOS EXPERIMENTAIS OBTIDOS</b>	<b>143</b>
<b>ANEXO J – PROTÓTIPO CAD DO DISPOSITIVO DE FIXAÇÃO DO PMDI A UMA CÂMARA DE EXPANSÃO</b>	<b>144</b>
<b>ANEXO L – ESQUEMA DO MECANISMO DE MIMETIZAÇÃO DA RESPIRAÇÃO HUMANA PARA AVALIAÇÃO DO MMAD</b>	<b>145</b>

## NOMENCLATURA

### Símbolos Latinos

a- declive da reta	-
b- ordenada da reta na origem	-
$c$ – concentração	[kg/m <sup>3</sup> ]
$c_e$ - constante dos estágios do MSLI	-
$C_C$ - fator de correção adimensional de Cunningham	-
$d_p$ - diâmetro geométrico de uma partícula	[m]
$D_s$ - diâmetro de <i>Stokes</i>	[m]
$D_{0,5}$ - dimensão média das partículas de fármaco	[m]
$DE$ - dose emitida	[%]
$F_{el}$ - força electroestática	[N]
$g$ - aceleração gravítica	[m/s <sup>2</sup> ]
$I_p$ - parâmetro de inércia das partículas	[kg/m <sup>2</sup> ]
$m$ – massa	[kg]
$p_{ec}$ - pressão de armazenamento do propelente	[Pa]
$P_{vap}$ - pressão de vapor	[Pa]
$p_\infty$ - pressão atmosférica	[Pa]
$q$ - parâmetro de qualidade do caudal	-
$Q$ – caudal volumétrico	[m <sup>3</sup> /s]
$q_x$ - carga elétrica de uma partícula	[C]
$r$ - distância da partícula à superfície de referência	[m]
Re - Número de Reynolds	-
St- Número de <i>Stokes</i>	-
ST <sub>x</sub> - número do estágio do MSLI	-
$T$ – temperatura	[K]
$T_{1/2}$ - tempo de meia vida	[s]
$U$ - velocidade média	[m/s]
$V_T$ - <i>Tidal Volume</i>	[m <sup>3</sup> ]
$V_{TS}$ - velocidade terminal de deposição	[m/s]
$V$ – volume	[m <sup>3</sup> ]

X - valor da função cumulativa de massa	-
Z - Zscore	-
%DP - percentagem da dose de medicamento perdido por expiração	[%]

### Símbolos Gregos

$\Delta\eta$ - diferença de eficiência	[%]
$\Delta DE$ - diferença de dose emitida	[%]
$\Delta L$ - diferença de comprimento	[m]
$\Delta P$ - diferencial de pressão	[Pa]
$\Delta t_e$ - tempo de esvaziamento	[s]
$\Delta t_t$ - tempo de permanência das partículas em suspensão	[s]
$\Delta V$ - diferença de volume	[m <sup>3</sup> ]
$\eta$ - eficiência	[%]
$\lambda$ - comprimento de onda	[nm]
$\mu$ - viscosidade dinâmica do ar	[kg/ms]
$\mu'$ - média	-
$\sigma$ - desvio padrão da distribuição	-
$\rho$ - massa volúmica	[kg/m <sup>3</sup> ]
$\phi$ - diâmetro do orifício do pMDI	[m]
$\phi_{cut}$ - <i>cut-off diameter</i>	[ $\mu$ m]

## Siglas e Abreviaturas

ABS- Absorvância  
BPM- *Beats per Minute*  
CFC- Clorofluorcarboneto  
CPD- *Coarse Particle Dose*  
CFD- *Computer Fluid Dynamics*  
DPI- *Dry Powder Inhaler*  
FPD- *Fine Particle Dose*  
FPS- *Frames per Second*  
GSD- *Geometric Standard Deviation*  
HFA- Hidrofluoralcano  
HPLC- *High Performance Liquid Chromatography*  
MMAD- *Mass Median Aerodynamic Diameter*  
MDI- *Metered Dose Inhaler*  
MSLI- *Multi Stage Liquid Impinger*  
NGI- *Next Generation Impinger*  
PEF- *Peak Expiratory Flow*  
PIV- *Particle Image Velocimetry*  
PIF- *Peak Inspiratory Flow*  
pMDI- *Pressurized-Metered Dose Inhaler*  
VHC- *Valved Holding Chamber*

## Acrónimos das Câmara de Expansão

A2A- A2A Spacer<sup>®</sup>  
AC- AeroChamber Plus<sup>®</sup>  
CSC- Compact SpaceChamber Plus<sup>®</sup>  
NC- NebuChamber<sup>®</sup>  
OCD- OptiChamber Diamond<sup>®</sup>  
SC- SpaceChamber Plus<sup>®</sup>  
V- Vortex<sup>®</sup>  
VOL- Volumatic<sup>®</sup>



## Lista de Figuras

**Figura 1.1.** Vias respiratórias de 3 casos distintos. A) via respiratória em condições normais; B) via respiratória de um paciente diagnosticado com asma; C) via respiratória de um paciente durante uma crise de asma.

**Figura 2.1.** Representação dos sistema respiratório humano.

**Figura 2.2.** Representação do trato respiratório pós-traqueia, segundo o modelo de Weibel.

**Figura 2.3.** Representação da evaporação progressiva da camada de propelente que envolve uma partícula de fármaco.

**Figura 2.4.** Mecanismos de deposição de partículas nas vias respiratórias. Da esquerda para a direita: impactação inercial, sedimentação gravítica, difusão Browniana.

**Figura 2.5.** Pressurized-metered dose inhaler (A); dry powder inhaler (B); nebulizador (C).

**Figura 2.6.** Componentes de um *Pressurized Metered Dose Inhaler*.

**Figura 2.7.** Morfologia de uma pluma de *spray* emitida por um pMDI, captada de diferentes posições.

**Figura 2.8.** Nebulizador de ar comprimido (A) e nebulizador de ultrassons (B).

**Figura 2.9.** Câmara de expansão tubular, ou *open-tube spacer*.

**Figura 2.10.** Câmara de expansão de fluxo inverso.

**Figura 2.11.** Câmara de expansão de fluxo unidirecional.

**Figura 2.12.** Vista explodida de uma câmara de expansão de fluxo unidirecional (OptiChamber Diamond<sup>®</sup>).

**Figura 2.13.** Funcionamento de um câmara de expansão de fluxo unidirecional (OptiChamber Diamond<sup>®</sup>) em cada uma das diferentes fases da respiração humana.

**Figura 2.14.** Percentagem de deposição de partículas de fármaco de diferentes dimensões e com diferentes perfis respiratórios, em três diferentes zonas do trato respiratório humano.

**Figura 2.15.** Deposição de fármaco em diferentes regiões do sistema pulmonar humano em função do MMAD.

**Figura 2.16.** Comparação entre os diferentes estágios do impactor em cascata Andersen com as diferentes regiões do sistema respiratório humano.

**Figura 2.17.** Fotografia de um equipamento *Multi-Stage Liquid Impinger*, ou MSLI.

**Figura 2.18.** *Glass Twin Impinger.*

**Figura 2.19.** Next Generation Impactor, ou NGI.

**Figura 2.20.** Mecanismos de deposição do aerossol no interior de uma câmara de expansão.

**Figura 2.21.** Percentagem de partículas de salbutamol recolhidas com diâmetro aerodinâmico inferior a  $5\mu\text{m}$ , para cinco dispositivos diferentes.

**Figura 2.22.** Relação entre comprimento do spacer e as frações *fine* e *coarse* de budesonida recuperadas.

**Figura 2.23.** Relação entre dose respirável de cromoglicato de sódio e comprimento e diâmetro do dispositivo.

**Figura 2.24.** Quantidade de partículas de dimensões inferiores a  $5\mu\text{m}$  de cromoglicato de sódio recuperadas em função do volume do spacer.

**Figura 2.25.** Relação entre dose de fármaco emitido por um dispositivo anti-estático face a um de policarbonato.

**Figura 2.26.** Comparação entre o tempo de meia vida das FPD e CPD de fármaco no interior de duas câmaras de diferentes diâmetros.

**Figura 2.27.** Fração mássica de partículas de propinato de fluticasona com dimensões inferiores a  $4.7\mu\text{m}$  recuperadas de dois dispositivos diferentes, para 3 valores distintos de caudal.

**Figura 2.28.** Esquema da instalação experimental utilizada por Foss e Keppel para simular o ciclo respiratório humano.

**Figura 2.29.** Frações respiráveis da dose total de salbutamol emitida por quatro dispositivos diferentes para respiração síncrona e assíncrona.

**Figura 2.30.** Rácio entre dose respirável Out-of-Phase e In-Phase para os quatro dispositivos avaliados.

**Figura 3.1.** Filtro de papel MN 619 (Macherey-Nagel<sup>®</sup>) posicionado num porta-filtros, antes da montagem completa da instalação experimental.

**Figura 3.2.** Análise de espectrofotometria de 5 soluções (P1, P2, P3, P4 e P5) com diferentes concentrações de salbutamol, para uma gama de  $205 < \lambda < 350\text{ nm}$ .

**Figura 3.3.** Rotâmetro utilizado para medir o caudal de ar movimentado na instalação experimental.

**Figura 3.4.** Composição da instalação experimental para realização dos ensaios *Full-Dose*.

**Figura 3.5.** Bomba de vácuo GS6 da *General Europe Vacuum*.

**Figura 3.6.** Valor do caudal de ar movimentado em função do tempo pela instalação durante os ensaios de fluxo variável.

**Figura 3.7.** Motor elétrico, came de perfil fechado e actuador pneumático (*Breathing Machine*).

**Figura 3.8.** Composição da instalação experimental para realização dos ensaios de fluxo variável.

**Figura 3.9.** Composição da instalação experimental para realização dos ensaios com o MSLI.

**Figura 3.10.** Composição da instalação experimental para realização dos ensaios com a câmara de alta velocidade.

**Figura 4.1.** Curva de calibração referente à absorvância do salbutamol em NaOH 0.01 M, para  $\lambda=244$  nm.

**Figura 4.2.** Massa total de salbutamol coletada em 10 disparos de 7 pMDIs diferentes.

**Figura 4.3.** Massa total de salbutamol coletada em 5, 7, 10, 15, 20 e 25 disparos de um pMDI

**Figura 4.4.** Percentagem de salbutamol recolhido em toda a instalação experimental, para 8 dispositivos diferentes, a 26 L/min.

**Figura 4.5.** Massa (mg) de salbutamol recolhida por estágio da instalação, para 8 dispositivos diferentes, a 26 L/min.

**Figura 4.6.** Eficiência e Dose Emitida das 8 diferentes câmaras de expansão avaliadas, a 26 L/min.

**Figura 4.7.** Eficiência dos dispositivos avaliados, agrupados por categorias, a 26 L/min.

**Figura 4.8.** Percentagem de salbutamol recolhido em toda a instalação experimental, para 3 dispositivos diferentes a 15 L/min.

**Figura 4.9.** Percentagem de salbutamol recolhido em toda a instalação experimental, para 3 dispositivos diferentes a 40 L/min.

**Figura 4.10.** Massa (mg) de salbutamol recolhido por estágio da instalação, para 8 dispositivos diferentes, a 15 L/min.

**Figura 4.11.** Massa (mg) de salbutamol recolhido por estágio da instalação, para 8 dispositivos diferentes, a 40 L/min.

**Figura 4.12.** Eficiência de 3 câmaras de expansão avaliadas a 15, 26 e 40 L/min.

**Figura 4.13.** Percentagem de salbutamol recolhido em toda a instalação experimental, para 8 dispositivos diferentes, a fluxo de ar variável.

**Figura 4.14.** Massa (mg) de salbutamol recolhido por estágio da instalação, para 8 dispositivos diferentes, a fluxo de ar variável.

**Figura 4.15.** Eficiência e Dose Emitida das 8 diferentes câmaras de expansão avaliadas, a fluxo de ar variável.

**Figura 4.16.** Percentagem da dose de fármaco expirada para cada uma das 8 câmaras de expansão testadas, a fluxo de ar variável.

**Figura 4.17.** Percentagem de salbutamol recolhido em toda a instalação experimental, para 3 dispositivos diferentes, a 30 L/min.

**Figura 4.18.** Massa (mg) de salbutamol recolhido por estágio da instalação, para 3 dispositivos diferentes, a 30 L/min.

**Figura 4.19.** Fração de partículas de salbutamol emitidas pelos 3 dispositivos avaliados segundo quatro intervalos dimensionais, a 30 L/min.

**Figura 4.20.** Curva de regressão linear como função do Zscore da massa cumulativa de salbutamol recolhida e o logaritmo de base dos 10 dos *cut-off diameters* do MSLI, para o modelo Vortex<sup>®</sup>, a 30 L/min.

**Figura 4.21.** Curva de regressão linear como função do Zscore da massa cumulativa de salbutamol recolhida e o logaritmo de base dos 10 dos *cut-off diameters* do MSLI, para o modelo AeroChamber Plus<sup>®</sup>, a 30 L/min.

**Figura 4.22.** Curva de regressão linear como função do Zscore da massa cumulativa de salbutamol recolhida e o logaritmo de base dos 10 dos *cut-off diameters* do MSLI, para o modelo OptiChamber Diamond<sup>®</sup>, a 30 L/min.

**Figura 4.23.** Tempo de permanência em suspensão das partículas de salbutamol no interior de 3 câmaras de expansão diferentes, em 3 situações distintas.

**Figura 4.24** Imagens captadas pela câmara de alta velocidade relativas à evolução da pluma de *spray* no interior da SpaceChamber Plus<sup>®</sup> em 3 situações distintas.

**Figura 4.25.** Desvio do sentido de projeção das partículas face à linha de trajetória ideal.

**Figura C.1.** Características de funcionamento da bomba de vácuo.

**Figura J.1.** Protótipo do dispositivo de fixação do pMDI a uma câmara de expansão.

**Figura J.2.** Mecanismo de regulação do ângulo de atuação do pMDI.

**Figura L.1.** Esquema do mecanismo para simulação do ciclo respiratório humano, com inspiração e expiração e que permite a avaliação do MMAD das partículas coletadas. A instalação é composta por *Breathing Machine*, compressor, bomba de vácuo, motor elétrico, MSLI, *Mixing Cone*, garganta metálica e conjunto pMDI + câmara de expansão.

### Lista de Tabelas

**Tabela 1.1.** Fenótipos mais comumente registrados em doentes asmáticos e características associadas.

**Tabela 2.1.** Percentagem de fármaco recolhido do organismo do paciente, atuador e perdido por expiração, em função de diferentes propelentes e actuadores.

**Tabela 2.2.** Listagem dos componentes de uma câmara de expansão de fluxo unidirecional e respetivas características materiais.

**Tabela 3.1.** Câmaras de expansão utilizadas nos estudos experimentais e respetivas características.

**Tabela 3.2.** Condições de referência de calibração do rotâmetro e condições nas quais decorreu a atividade experimental.

**Tabela 3.3.** Volume dos balões volumétricos utilizados para a criação de soluções dos 4 estágios diferentes.

**Tabela 3.4.** Volume dos balões volumétricos utilizados para a criação de soluções dos 8 estágios diferentes.

**Tabela 4.1.** Matriz dos ensaios experimentais realizados.

**Tabela 4.2.** Soluções utilizadas para a construção da curva de calibração.

**Tabela 4.3.** Características dos diferentes filtros. ✓ condição que se verifica; × condição que não se verifica; - condição não determinada.

**Tabela 4.4.** Absorvância @ 244 nm de diferentes elementos que compõe as instalações experimentais.

**Tabela 4.5.** Equivalência entre o caudal medido na escala percentual do rotâmetro e o valor volumétrico (L/min).

**Tabela 4.6.** Rendimento médio das diferentes categorias de câmaras de expansão avaliadas, a 26 L/min.

**Tabela 4.7.** Comparação da eficiência da SpaceChamber Plus<sup>®</sup> e Compact SpaceChamber Plus<sup>®</sup> em função de parâmetros dimensionais, a 26 L/min.

**Tabela 4.8.** Tempo de esvaziamento de 3 dispositivos diferentes para caudais de 15, 26 e 40 L/min.

**Tabela 4.9.** Valores de eficiência, dose emitida e queda de eficiência relativamente aos ensaios realizados a fluxo constante a 26 L/min, para 8 dispositivos diferentes, a fluxo de ar variável.

**Tabela 4.10.** Percentagem da dose de fármaco expirada para cada uma das 8 câmaras de expansão testadas, a fluxo de ar variável.

**Tabela 4.11.** FPD da dose de salbutamol emitida pelo pMDI, para cada um dos 3 dispositivos avaliados, a 30 L/min.

**Tabela 4.12.** Número de Reynolds de cada um dos diferentes estágios do MSLI para 5 caudais diferentes.

**Tabela 4.13.** Valores de MMAD e GSD das partículas de salbutamol emitidas por 3 dispositivos diferentes, a 30 L/min.

**Tabela A.1.** Características físico-químicas do propelente HFA-134a.

**Tabela B.1.** Parâmetros dimensionais de cada geração identificada no modelo de Weibel e respetiva velocidade de passagem do ar.

**Tabela C.1.** Características da bomba de vácuo GS6 extraídas do manual de instruções do fabricante (GEV).

**Tabela D.1.** Percentagem da dose total e fração mássica depositada em cada um dos estágios da instalação experimental, para 8 dispositivos diferentes, a 26 L/min.

**Tabela D.2.** Eficiência e Dose Emitida das 8 diferentes câmaras de expansão avaliadas, a 26 L/min.

**Tabela E.1.** Percentagem da dose total e fração mássica depositada em cada um dos estágios da instalação experimental, para 3 dispositivos diferentes, a 15, 26 e 40 L/min.

**Tabela F.1.** Percentagem da dose total e fração mássica depositada em cada um dos estágios da instalação experimental, para 8 dispositivos diferentes, a fluxo de ar variável.

**Tabela G.1.** Percentagem da dose total e fração mássica depositada em cada um dos estágios da instalação experimental, para 3 dispositivos diferentes, a 30 L/min.

**Tabela H.1.** Correspondência entre as frações percentuais de fármaco coletadas nos 4 estágios do MSLI e os respectivos *cut-off-diameters*, para 3 dispositivos diferentes, a 30 L/min.

**Tabela I.1.** Matriz dos vários resultados obtidos para os dispositivos avaliados em função das condições experimentais em que foram testados.





# CAPÍTULO 1

---

*INTRODUÇÃO*



# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Asma

A definição mais atual de asma, segundo apresentado no relatório da GINA (*Global Initiative for Asthma*) de 2014, remete para uma doença respiratória normalmente caracterizada pela inflamação crônica das vias respiratórias humanas [1]. Como consequência da inflamação dos brônquios, o diâmetro das vias para a passagem do ar diminui, sendo assim mais difícil para o paciente atingir um fluxo respiratório adequado (figura 1.1). O historial de sintomas respiratórios consiste no ruído e insuficiência respiratória, sensação de aperto no peito e tosse.

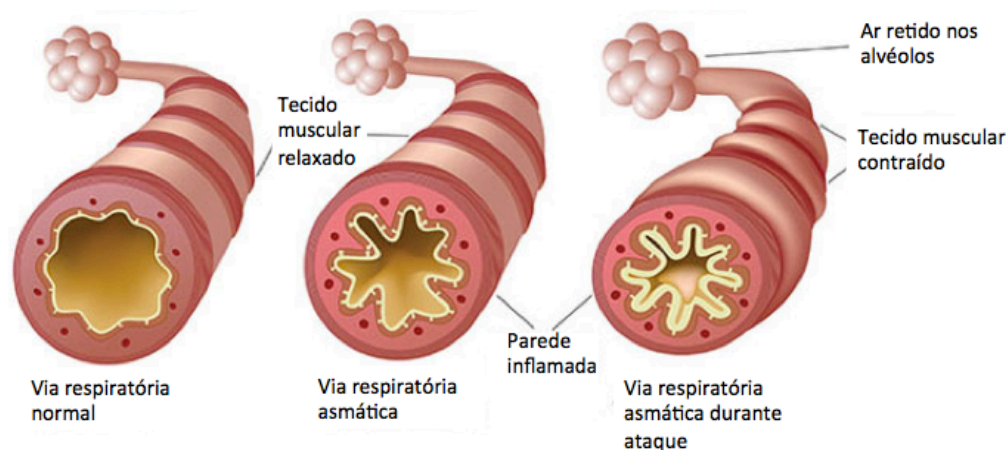


Figura 1.1. Vias respiratórias de 3 casos distintos. A) via respiratória em condições normais; B) via respiratória de um paciente diagnosticado com asma; C) via respiratória de um paciente durante uma crise de asma (Adaptado de [2])

As estatísticas atualmente disponíveis indicam que cerca de 300 milhões de indivíduos sofrem de asma. Ainda que este número seja relativamente elevado, é de referir que a taxa de mortalidade associada aos doentes asmáticos é reduzida [3].

Tal facto deve-se à existência de meios para mitigação dos efeitos da doença, tais como administração de terapias e adoção de medidas de precaução que farão os pacientes notar não mais do que ocasionais efeitos da doença, sendo muito raros os casos em que os mesmos serão severos [4].

Os principais factores que podem contribuir para o aparecimento da doença num indivíduo são herança genética e alguns factores ambientais. Apesar de alguns estudos não estabelecerem uma relação evidente entre factores ambientais e o risco do

surgimento de asma, há fortes indícios de que o fumo do tabaco, a poluição, a alimentação, factores de stress, entre outros, são agentes causadores do aparecimento de asma não hereditária [5,6]. As consequências da exposição à poluição atmosférica podem não estar diretamente relacionadas com a probabilidade de contrair asma mas sim relacionada com o aumento da sensibilização alérgica humana [7]. Pelo contrário, está comprovado que o fumo do tabaco contribui para o aumento da probabilidade de um feto em gestação vir a sofrer de problemas respiratórios, apesar do desenvolvimento subsequente de asma não estar claramente definido [8].

De acordo com as diferentes características demográficas e manifestações clínicas e patofisiológicas é possível enumerar e caracterizar os diferentes e mais comuns fenótipos de asma (Tabela 1.1) [1]. Algumas das principais diferenças residem no tipo de sintomas manifestados pelo paciente e o tipo de tratamento adequado.

Tabela 1.1. Fenótipos mais comumente registados em doentes asmáticos e características associadas.

(Adaptado de [1])

<b>Fenótipo de Asma</b>	<b>Características do Fenótipo</b>
Asma alérgica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• É o tipo de asma mais facilmente reconhecível;</li> <li>• Frequentemente detetado na infância e associado ao historial alérgico da família;</li> <li>• Pacientes respondem bem a tratamento com corticosteróides.</li> </ul>
Asma não-alérgica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O perfil celular dos pacientes pode conter algumas células inflamatórias;</li> <li>• Pacientes podem não responder tão bem ao tratamento com corticosteróides.</li> </ul>
Asma de início tardio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O aparecimento da doença aparece já na idade adulta, sobretudo em indivíduos do sexo feminino;</li> <li>• Regra geral, os pacientes não são alérgicos e podem necessitar de maiores doses de corticosteróides.</li> </ul>
Asma com limitação fixa de fluxo respiratório	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Há uma limitação da capacidade inspiratória do paciente, provavelmente devido à remodelação das vias respiratórias, provocada pela longa permanência da doença.</li> </ul>
Asma com obesidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes obesos são suscetíveis a problemas respiratórios mas pouca inflamação das vias respiratórias.</li> </ul>

## 1.2 Enquadramento Teórico

A asma é uma doença do foro respiratório que, apesar de ter uma reduzida taxa de mortalidade associada, carece ainda de investigação e desenvolvimento de novas terapias e técnicas para o seu tratamento.

Atualmente, a terapia da inalação é o método mais comumente utilizado entre os pacientes para a mitigação dos efeitos da asma. Este tipo de tratamento implica a administração de um fármaco broncodilatador através das vias respiratórias humanas, sendo que a entrega do medicamento é realizada com recurso a dispositivos médicos adequados (*pressurized-metered dose inhaler*, *dry powder inhaler*, nebulizador).

Como forma de colmatar a fraca eficiência de alguns dos dispositivos mais utilizados na terapia da inalação, é aconselhável a utilização do mesmo em conjunto com uma câmara de expansão [9]. O recurso a câmaras de expansão tanto permite uma utilização mais fácil por parte do paciente, como também aumenta a eficácia do tratamento.

Contudo, ainda se verifica um significativo nível de ineficácia associado à terapia, mesmo com a conjugação de dispositivos convencionais com câmaras de expansão.

Há atualmente bastante informação publicada no que toca a estudos da terapia da inalação e, mais concretamente, utilização de câmaras de expansão. A avaliação experimental dos dispositivos constitui um o método mais realista para obter conclusões relativamente à eficiência de uma câmara de expansão, daí que a atividade experimental possa ser complementada, mas não substituída, por resultados numéricos de CFD (*Computer Fluid Dynamics*).

De momento não existe qualquer estudo que compare exaustivamente todos os dispositivos atualmente no mercado e, conseqüentemente não há um total conhecimento acerca de qual o método de tratamento e dispositivo mais eficaz.

O presente estudo pretende por isso avaliar a eficiência de diferentes câmaras de expansão de diferentes categorias e sob diferentes condições, numa tentativa de apontar uma solução mais adequada do que aquelas atualmente empregues.

## 1.3 Objetivos

No âmbito desta dissertação pretendeu-se avaliar o desempenho de 8 diferentes modelos de câmaras de expansão. Pretendeu-se avaliar a eficiência dos referidos

modelos através de ensaios tipo fluxo constante e fluxo variável, mimetizando os primeiros estágios da inspiração e o ciclo inspiratório e expiratório humano aquando da utilização destes dispositivos, respetivamente. Para além disso, pretendeu-se analisar a eficiência dos dispositivos com diferentes caudais, reproduzindo assim perfis respiratórios de pacientes asmáticos de diferentes faixas etárias ou condição patológica. Pretende

A eficiência foi avaliada pela determinação da fração de fármaco emitida por cada câmara, assim como pela dimensão das partículas que atingem o organismo humano. Pretendeu-se ainda avaliar de que forma o material constituinte de cada dispositivo influencia o seu desempenho. Da mesma forma, foi objetivo deste estudo avaliar a influência das dimensões e geometria das câmaras de expansão na sua eficiência.

A análise do desenvolvimento de uma pluma de *spray* no interior de uma câmara de expansão foi também objetivo de estudo, sendo utilizado para este efeito uma câmara de alta velocidade.

A conjugação de todos estes ensaios e respectivos resultados pretendem elucidar sobre a *performance* das câmaras de expansão atualmente disponíveis no mercado e, mais importantemente, fornecer informação acerca de potenciais alvos de melhoria.

### 1.4 Estrutura da dissertação

A presente dissertação encontra-se dividida em sete capítulos diferentes com o propósito de expor a problemática estudada, bem como o todo o trabalho realizado.

O presente capítulo - **Capítulo 1** - pretende orientar o leitor para o tema do trabalho estudado, apresentando o contexto e motivações que estiveram na base desta dissertação. Neste capítulo expõem-se ainda os objectivos gerais da mesma, bem como o modo como esta se encontra organizada.

O **Capítulo 2** é de cariz teórico onde é apresentada uma revisão bibliográfica sobre os tópicos asma, terapia de inalação e dispositivos atualmente disponíveis no Mercado. Neste capítulo são apresentadas noções gerais acerca da problemática da asma e características associadas a esta doença respiratória, os dados relativos ao seu impacto a nível global e identificados os mais comuns tipos de asma diagnosticada aos pacientes.

O **Capítulo 3** constitui uma referência aos materiais e métodos utilizados durante a

execução do trabalho experimental. Neste estão presentes as informações mais detalhadas acerca da composição das diferentes instalações experimentais, assim como o objetivo de cada um dos ensaios

Os resultados obtidos e discussão dos mesmos compõem o **Capítulo 4**. Primeiramente, são apresentadas quais as condições nas quais se realizaram os testes, assim como algumas calibrações feitas aos equipamentos laboratoriais. Seguidamente, os valores de eficiência dos dispositivos são apresentados mediante o tipo de teste, sendo estes comentados e comparados. Neste capítulo estão contidos 3 tipos distintos de ensaio experimental, sendo estes tratados pela seguinte ordem: avaliação da percentagem da dose de fármaco emitida pela câmara de expansão (*Full-Dose* e fluxo variável); avaliação da distribuição dimensional das partículas emitidas por uma câmara de expansão (MSLI); análise da morfologia de uma pluma de *spray* no interior de uma câmara de expansão recorrendo a captação de imagem a alta velocidade.

Por fim, o **Capítulo 5** diz respeito às conclusões que foram retiradas de todo o trabalho realizado que compõe esta dissertação, assim como a eventuais trabalhos que possam derivar deste no futuro.





# CAPÍTULO 2

---

*O SISTEMA RESPIRATÓRIO HUMANO E A TERAPIA  
DA INALAÇÃO*



## 2. O SISTEMA RESPIRATÓRIO HUMANO E A TERAPIA DA INALAÇÃO

### 2.1 Sistema Respiratório

O sistema respiratório humano é responsável pelo fornecimento de oxigênio às células do organismo humano. A estrutura do sistema respiratório humano é frequentemente referida como árvore respiratória e está compreendida entre as narinas e os sacos alveolares (figura 2.1) [10].

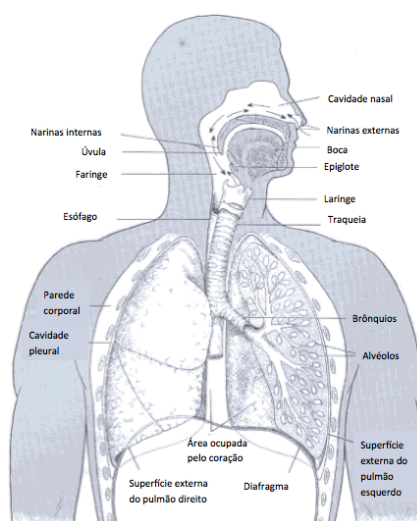


Figura 2.1. Representação dos sistema respiratório humano. (Adaptado de [11])

A bifurcação existente no limite inferior da traquéia promove a separação do ar para os brônquios esquerdo e direito. Nas ramificações interiores destes o diâmetro interno das vias aéreas começa a diminuir, permitindo apenas a penetração de partículas de pequenas dimensões. Uma representação frequentemente utilizada para a descrição das ramificações posteriores à traquéia é o modelo de Weibel (figura 2.2) [12].

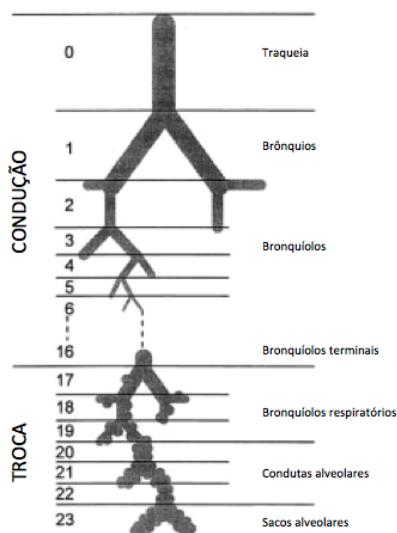


Figura 2.2. Representação do trato respiratório pós-traqueia, segundo o modelo de Weibel. (Adaptado de [10])

Segundo este modelo, o trato respiratório pós-traqueia, ou trato inferior [13], é subdividido em 24 diferentes gerações. A diminuição do calibre das vias é notória de geração para geração, por exemplo, o diâmetro interior médio da traqueia (geração 0) é de 18 mm e o diâmetro médio dos sacos alveolares (geração 23) é de cerca de 0.4 mm [10]. Simultaneamente, a superfície das vias é tanto maior quanto mais avançada for a geração, sendo o tecido alveolar a região que possui maior área de superfície de aproximadamente  $140 \text{ m}^2$  [13].

Alguns parâmetros dimensionais relativos a cada região identificada no modelo de Weibel estão expostos na tabela A1, disponível nos Anexos.

O mesmo modelo de Weibel também diferencia duas frações do trato respiratório: a região de condução gasosa e a região de troca gasosa (figura 2.2). Esta última zona é a de maior foco quando considerado o problema dos doentes asmáticos, uma vez que é a inflamação do tecido brônquico que causa a diminuição do calibre das vias e, conseqüentemente, uma elevada e indesejada resistência à passagem do ar.

## 2.2 Terapia da Inalação

Apesar de ainda não ser conhecido o tratamento capaz de curar definitivamente a asma, existem uma série de técnicas frequentemente utilizadas para minorar os efeitos da doença. O tratamento mais popular mundialmente é o da terapia da inalação. Esta

consiste na administração de agentes farmacológicos ao paciente através das vias respiratórias, com o intuito de melhorar as suas funções pulmonares.

Os primeiros relatos da aplicação da terapia da inalação remontam ao ano 1554 DC na comunidade do Antigo Egito [14]. O reconhecimento oficial da terapia da inalação surge em 1867 na farmacopeia britânica, na qual estavam listadas cinco medicações diferentes: *vapor acidi hydrocyanici*, *vapor chlori*, *vapor coniae*, *vapor creasoti* e *vapor iodi* [14]. A partir da data desta publicação, a terapia da inalação registou uma aceitação muito maior entre as comunidades médica e farmacêutica.

O desenvolvimento deste tipo de tratamento levou ao aparecimento de novos e mais eficazes dispositivos para administração do fármaco. Sem dúvida que o maior avanço nesta área se deu em 1955 com o aparecimento do primeiro *pressurized metered dose inhaler* (pMDI) que, após quase 60 anos, continua a ser um dos mais populares dispositivos no mercado.

Apesar dos inúmeros avanços que foram registados ao longo dos anos, a terapia da inalação continua a não ser tão eficiente quanto desejável. Por exemplo, alguns dispositivos, nomeadamente o pMDI, apresentam deficiências funcionais que dificultam o tratamento do paciente, nomeadamente a necessidade de sincronização entre atuação e respiração por parte do utilizador e projeção das partículas do *spray* a elevada velocidade. Uma das soluções para melhorar a eficiência do tratamento com o pMDI passa pela utilização de uma câmara de expansão, mitigando desta forma algumas das limitações dos dispositivos mais tradicionais. Como o presente estudo se dedica à avaliação de câmaras de expansão em particular, uma descrição mais pormenorizada destas é apresentada na secção 2.4.

O tratamento da asma através da terapia da inalação é realizado com recurso a diferentes princípios ativos, os quais originam também diferentes respostas nos pacientes asmáticos. As combinações existentes de fármaco e propelente são várias e têm um impacto considerável na mitigação dos sintomas manifestados pelos pacientes.

### 2.2.1 Fármacos e Propelentes

Na terapia da inalação são utilizados diversos tipos de fármacos para o tratamento da asma. Os princípios ativos distribuem-se em alguns grupos distintos, nomeadamente os corticosteróides (fluticasona, budesonido e dipropinato de beclometasona), os

agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  (salbutamol, fenoterol e terbutalina), os anticolinérgicos (atropina e brometo de ipratrópio) e as metilxantinas (teofilina) [15,16].

Os fármacos mencionados são utilizados para controlar os efeitos nefastos que a asma tem nos pacientes. De todos os enunciados, apenas os corticosteróides têm propriedades anti-inflamatórias e não broncodilatadoras. Dos restantes três grupos de medicamentos broncodilatadores, os agonistas  $\beta_2$  são os mais eficazes.

Os agonistas  $\beta_2$ , mais concretamente o sulfato de salbutamol, serão os fármacos estudados mais em pormenor ao longo desta dissertação. A eficácia do tratamento, a sua elevada aceitação pela comunidade farmacêutica e a relativa facilidade em adquirir sulfato de salbutamol no mercado nacional contribuíram para a escolha.

Para além da substância farmacológica, a nuvem de partículas produzida pelos dispositivos utilizados na terapia da inalação é composta por um fluido propelente e alguns aditivos (como o etanol). A substância propelente é armazenada sob pressão, na fase líquida e, após libertada para a atmosfera, evapora rapidamente. Quanto maior a pressão de armazenamento, menores serão as dimensões das partículas de fármaco [16].

A função do propelente é a de transportar o princípio ativo ao longo da propagação da nuvem de *spray*. Devido às elevadas tensões de vapor associadas a estes fluidos, a camada de propelente que envolve a substância ativa tende a evaporar com o decorrer do tempo. Na figura 2.3 é apresentada a evolução da dissipação do revestimento de uma partícula de fármaco.

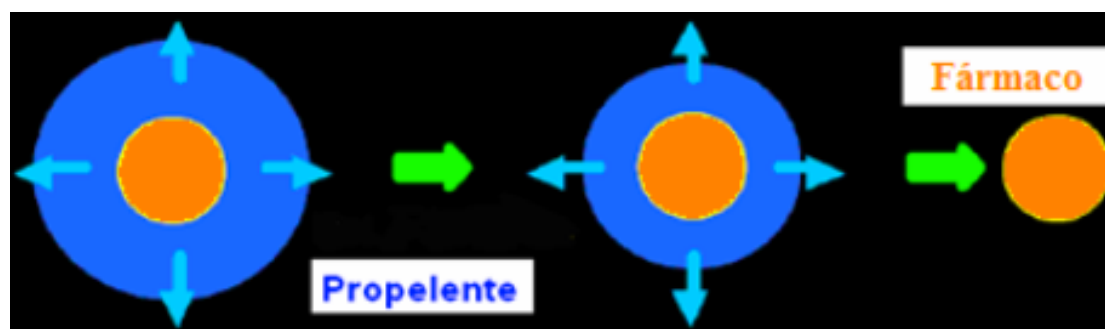


Figura 2.3. Representação da evaporação progressiva da camada de propelente que envolve uma partícula de fármaco. (Adaptado de [13])

Numa fase inicial do desenvolvimento das técnicas da terapia da inalação, os CFCs (clorofluorcarbonetos) eram os propelente de eleição. Porém, devido ao facto de a sua utilização contribuir para a degradação da camada do ozono, os HFAs

(hidrofluoralcenos) têm vindo a substituir os CFCs como propelente utilizado nos dispositivos para terapia da inalação [16]. A substituição tem sido crescente e à escala global, muito por causa dos princípios instituídos pelo Protocolo de Montreal de 1987 [17].

A utilização de HFAs como substância propelente tem também revelado bons resultados no que toca à eficiência do tratamento da asma [18,19].

### 2.2.2 Deposição de partículas nas vias respiratórias

As partículas do fármaco utilizado serão depositadas em todas as regiões do sistema respiratório, desde a boca até aos alvéolos pulmonares. Visto que o tratamento é tanto mais eficaz quanto maior for a fração de medicamento depositado nas vias inferiores, é desejável que o tamanho das partículas seja otimizado com vista a atingir esta região do trato respiratório [20].

Apesar de ainda não se conhecer qual a região exata onde o fármaco deve ser depositado, é sabido que as vias respiratórias de calibre próximo dos 2 mm são os receptores principais dos agonistas  $\beta_2$  [21].

As partículas de maiores diâmetros ( $> 5 \mu\text{m}$ ) são normalmente retidas na orofaringe e zonas superiores do sistema respiratório; elementos do fármaco com dimensões compreendidas entre 5 e 3  $\mu\text{m}$  são considerados respiráveis, porém, aqueles menores que 3  $\mu\text{m}$  têm o diâmetro considerado ideal para deposição nas vias inferiores [13].

Depois de ministrado ao paciente, o princípio ativo depõe-se nas vias respiratórias por uma série de mecanismos diferentes.

#### i) Sedimentação gravitacional:

É o mecanismo de deposição predominante em partículas de dimensões compreendidas entre 1 e 5  $\mu\text{m}$ . Esta fração que evitou o impacto nas vias respiratórias tende a depositar-se na zona da tranqueia e bronquíolos [13].

Boer [22] define uma série de propriedades físicas variáveis associadas às partículas de fármaco que são determinantes na análise do mecanismo de deposição das mesmas. Assim, o autor defende que a dimensão, estado físico, massa volúmica, forma e velocidade das partículas têm impacto nas forças atuantes sobre as mesmas (força gravítica, força de arrasto, força do fluxo inspiratório e forças de inércia) que promoverão a deposição do fármaco ao longo da ramificação respiratória.

A consideração das propriedades e fenómenos anteriormente descritos culmina com a dedução da fórmula de velocidade terminal de deposição ( $V_{TS}$ ) de uma partícula (equação 2.1):

$$V_{TS} = \frac{\rho_p D_s^2 g}{18\mu} \quad (2.1)$$

em que  $\rho_p$  é o valor da massa volúmica da partícula,  $D_s$  o seu diâmetro de *Stokes* (definido como o valor do diâmetro de uma esfera que tem a mesma massa volúmica e velocidade terminal de sedimentação em ar estagnado que uma partícula irregular),  $g$  a aceleração gravítica e  $\mu$  a viscosidade dinâmica do ar.

Através da análise da equação 2.1 é possível concluir que as partículas de menor massa volúmica e diâmetro têm uma velocidade terminal de sedimentação inferior, o que em termos práticos significa que serão depositadas mais lentamente numa superfície do que os elementos de maiores dimensões e massa volúmica.

Contrariamente aos restantes mecanismos de deposição, a sedimentação caracteriza-se por ser dependente do tempo e quanto mais estagnado estiver a circulação do ar no interior das vias, maior será a fração de fármaco a ser depositada por ação gravítica.

### ii) Impactação inercial:

A impactação das partículas no interior das vias respiratórias é considerada o maior agente de retenção de fármaco no organismo humano [13].

As partículas de maiores dimensões, massa volúmica e velocidade tendem a embater mais facilmente nos acidentes do percurso respiratório do que os elementos mais pequenos, leves e com menor velocidade. Isto está diretamente relacionado com o estudo de *Stokes* acerca da inércia das partículas de um fluxo não compressível.

O perfil respiratório do paciente também é determinante para magnitude deste fenómeno: para além de promover o aumento de velocidade de deslocação do fluido, caudais inspiratórios superiores a 15 L/min são capazes de induzir regimes turbulentos, aumentando o efeito da impactação inercial [21].

Por ação deste fenómeno, estima-se que as partículas de diâmetros superiores a 5  $\mu\text{m}$  fiquem retidas na boca e trato respiratório superior do paciente, assim como é expectável que as zonas mais sinuosas do sistema respiratório (tais como a bifurcação brônquica) retenham uma elevada fração de fármaco por impactação [21].



### iii) Difusão Browniana:

Este fenómeno de deposição dá-se sobretudo para partículas de dimensões muito pequenas (diâmetros inferiores a 3  $\mu\text{m}$ ). Elementos de diâmetro compreendido entre 0.1 e 1  $\mu\text{m}$  dificilmente serão depositados por difusão Browniana, mantendo-se em suspensão e sendo expelidos pelo organismo aquando da expiração [23].

Alguns estudos já efetuados apontam o fluxo inspiratório humano (inferior a 60 L/min) como sendo um parâmetro importante para a avaliação da deposição por efeito da difusão Browniana [13].

Para além dos 3 mecanismos já apresentados, existem outros que têm menor impacto na retenção do fármaco ministrado ao paciente. A intercepção de partículas, que ocorre geralmente em afunilamento das vias e com corpos de forma alongada, e a captação por efeito electrostático, que se dá devido à polaridade da carga associada às partículas, são dois outros fenómenos de retenção do fármaco [24].

Na figura 2.4 são apresentados os 3 mecanismos de deposição de partículas anteriormente referidos.

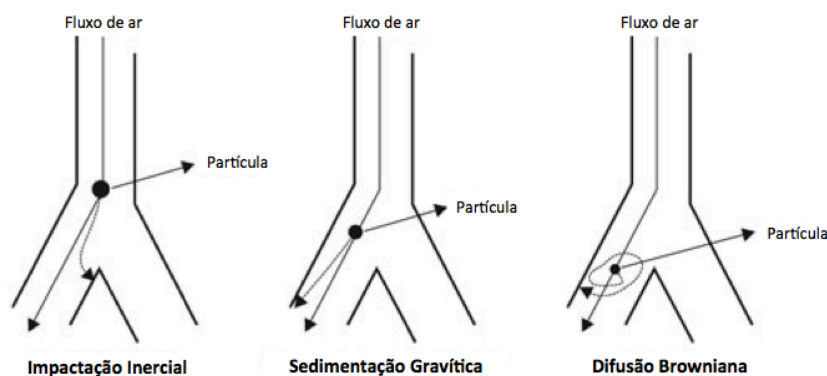


Figura 2.4. Mecanismos de deposição de partículas nas vias respiratórias. Da esquerda para a direita: impactação inercial, sedimentação gravítica, difusão Browniana. (Adaptado de [25])

### 2.2.3 Dispositivos de inalação

Para a realização da terapia de inalação são usados diversos dispositivos, sendo o *pressurized-metered dose inhaler*, ou pMDI o mais popular e, provavelmente, o mais comercializado. No entanto, o recurso a outros produtos como o *Dry Powder Inhaler* ou nebulizadores é também frequente e, mediante o caso do paciente, por vezes

recomendável [26–29]. A figura 2.5 é alusiva aos 3 tipos de dispositivos mencionados.



Figura 2.5. Pressurized-metered dose inhaler (A); dry powder inhaler (B); nebulizador (C). (Adaptado de [30], [31] e [32])

### i) *Pressurized Metered Dose Inhaler* (pMDI):

Em 1955 surgiu o pMDI e desde então este é o dispositivo mais utilizado no tratamento da asma. A sua simplicidade, portabilidade, baixo custo e compatibilidade com uma ampla gama de fármacos contribuem para a sua popularidade junto da comunidade farmacêutica. Entre 2002 e 2008, cerca de 47.5% dos medicamentos para inalação vendidos na Europa foram pMDIs [33].

Apesar da concepção global não diferir muito entre os produtos, existem atualmente diversos fabricantes destes dispositivos, tais como GlaxoSmithKline<sup>®</sup>, Lupranate<sup>®</sup> e Presspart<sup>®</sup>.

Na figura 2.6 estão representados os principais componentes deste dispositivo, sendo o contentor de depressão (ou *canister*), o actuador, a válvula doseadora e a fase líquida como os elementos mais importantes da composição do pMDI.

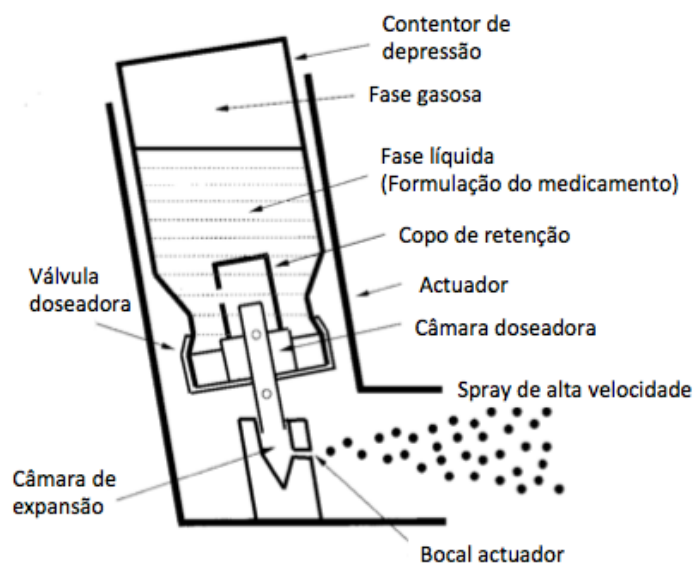


Figura 2.6. Componentes de um *Pressurized Metered Dose Inhaler*. (Adaptado de [34])

Um dos principais requisitos do contendor de depressão é suportar pressões geralmente compreendidas entre 3 e 5 bar. A sua construção é feita a partir de materiais inertes, sendo o alumínio aquele atualmente mais utilizado. Revestimentos interiores especiais para prevenir a adesão e deterioração do fármaco também são comumente aplicados [34].

É possível encontrar no mercado pMDIs contendo diferentes tipos de propelente (fase líquida). Inicialmente, os dispositivos eram comercializados com clorofluorcarbonetos (CFCs), contudo devido a preocupações ambientais apresentadas no protocolo de Montreal [17], os CFC foram substituídos pelos hidrofluoralcenos (HFAs). Além de não ser prejudicial para o ambiente, a utilização de HFAs garante uma maior eficiência do tratamento e, por conseguinte, uma terapia mais económica.

A concepção do actuador plástico do pMDI está diretamente relacionada com a morfologia das partículas da pluma de *spray*. O tamanho das partículas varia diretamente com as dimensões do bocal do actuador, que estão, geralmente, compreendidas entre 0.14 mm e 0.6 mm [34,35]. De uma forma inversa, a deposição pulmonar de fármaco será tanto mais elevada quanto menor for o orifício do bocal. Isto está bem patente na informação da tabela 2.1, respeitante aos resultados extraídos de um estudo *in vivo* realizado com fenoterol e brometo de ipratrópio [18] que testou 3 actuadores com bocais de diferentes diâmetros.

Tabela 2.1. Percentagem de fármaco recolhido do organismo do paciente, atuador e perdido por expiração, em função de diferentes propelentes e actuadores. (Adaptado de [18])

	HFA			CFC
	Ø 0.30 [mm]	Ø 0.25 [mm]	Ø 0.20 [mm]	Ø 0.60 [mm]
Pulmões	12.8%	15.2%	18.0%	15.5%
Orofaringe	72.6%	67.9%	58.0%	70.3%
Actuador	13.1%	15.8%	21.7%	12.6%
Ar expirado	1.5%	1.1%	2.2%	1.5%

De acordo com a informação exposta na tabela 2.1, do ponto de vista da fração depositada na região pulmonar, é possível afirmar que o valor atual médio do rendimento de um pMDI é de cerca de 15% [34].

A válvula doseadora do pMDI é o componente que dita a quantidade de fármaco emitido por cada atuação do pMDI. Normalmente, o volume de fármaco ejetado está compreendido entre 25 µL e 100 µL [34]. Em termos de massa total por atuação, o valor de 100 µg é aquele que é mais frequentemente encontrado na literatura, assim como nos fabricantes, para uma série de diferentes princípios ativos [27,33,36–38]. Um estudo realizado por Stein [33] comprova que a fração respirável da dose de fármaco aumenta com a diminuição do volume da câmara doseadora.

Apesar de existirem algumas concepções diferentes deste componente, o funcionamento da válvula doseadora é sempre similar. Antes da atuação do dispositivo, um canal que permite o enchimento da câmara doseadora é aberto, permitindo a passagem do volume da formulação de medicamento a ser ministrada. Aquando do disparo, a válvula doseadora é fechada e o fármaco retido na câmara é enviado para a atmosfera através da abertura de uma válvula direcionada para o ambiente exterior. Imediatamente após a atuação, que leva à ejeção da solução contida na câmara doseadora em cerca de 0.1 segundos [39], a solução líquida começa a evaporar [34].

O facto de o pMDI ser um produto simples de utilizar, ter boa portabilidade, ter um custo acessível e uma eficiência aceitável faz com que seja o dispositivo mais

utilizado mundialmente para o tratamento da asma [33,40,41]. Contudo, existem também uma série de inconvenientes associados aos pMDIs, tais como a necessidade de coordenação entre a atuação do dispositivo e a inspiração do paciente. Este é um dos maiores entraves à correta utilização deste produto, e o facto de o *spray* de fármaco ser projetado a velocidades relativamente elevadas, faz com que as partículas da pluma (sobretudo as de maiores dimensões) colidam nas paredes interiores da garganta humana, causando uma sensação de desconforto e reduzindo a fração de medicamento que deveria ser depositada na região pulmonar. Na tentativa de solucionar os problemas associados ao funcionamento do pMDI, diversos fabricantes desenvolveram e comercializaram as câmaras de expansão.

### Distribuição dimensional das partículas do aerossol:

A relação entre a dimensão média das partículas de fármaco,  $D_{0.5}$ , (ou *Mass Median Aerodynamic Diameter* - MMAD)) e algumas variáveis associadas às características da formulação do medicamento (pressão do propelente em armazenamento,  $p_{ec}$ ) e à utilização humana do dispositivo (parâmetro de qualidade do caudal de ar inspirado,  $q$ ) foi já estudada, tendo como base um propelente CFC [42]. A mesma fórmula revela bons resultados quando extrapolada para casos de utilização com HFAs. A variável  $p_{\infty}$  representa o valor da pressão atmosférica.

$$D_{0.5} = \frac{8.02}{q^{0.56}[(p_{ec}-p_{\infty})/p_{\infty}]^{0.46}} \quad (2.1)$$

A importância, assim como interpretação, deste valor dimensional será explicada de uma forma mais aprofundada ao longo desta dissertação. Note-se que a equação 2.1 permite tecer considerações apenas relativamente à distribuição dimensional de partículas à saída do orifício do dispositivo, não sendo válida em fases mais avançadas de desenvolvimento da pluma [35].

O aerossol emitido por um pMDI é visível a olho nu devido à presença do propelente e de aditivos, pelo que, através da pluma de *spray*, nada se pode concluir relativamente ao padrão de distribuição de partículas do princípio ativo [43]. Durante cerca de um segundo, a pluma é visível, o que conduz à noção de que esse será o tempo de evaporação do propelente.

As características do aerossol estão intrinsecamente relacionadas com a geometria do orifício do actuador do pMDI e com o tipo de propelente utilizado (mais especificamente, com a sua massa volúmica e tensão de vapor) [44].

Na figura 2.7 é apresentada a morfologia típica de uma pluma de *spray* emitida por um pMDI, quando utilizado o propelente HFA-134a [44], que será também aquele a ser utilizado nos ensaios experimentais desta dissertação.

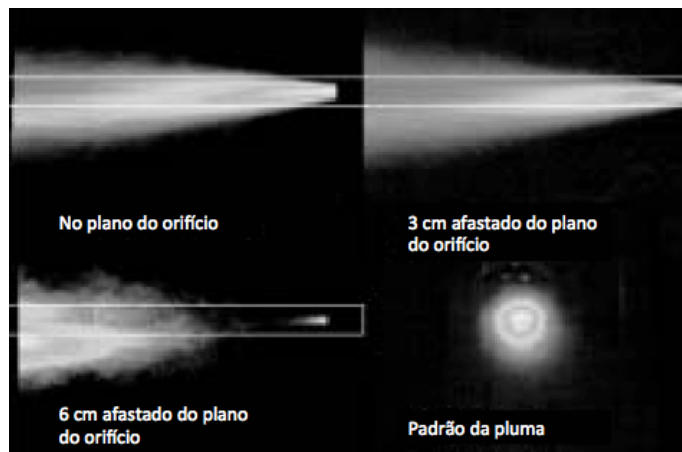


Figura 2.7. Morfologia de uma pluma de *spray* emitida por um pMDI, captada de diferentes posições. (Adaptado de [44])

### ii) *Dry Powder Inhaler* (DPI)

Os dispositivos de inalação de pó seco (DPIs) são também muito utilizados na terapia da inalação. A atuação destes é feita aquando da inspiração do paciente, sendo assim emitido um fármaco na forma de aerossol para as vias aéreas do paciente. O princípio ativo é armazenado, geralmente, em partículas de dimensões inferiores a 5  $\mu\text{m}$  ou em agregados das mesmas e para que se dê a sua libertação são necessários elevados caudais inspiratórios por parte dos pacientes (entre 30 e 120 L/min) [45].

Um estudo realizado com um dispositivo da Turbohaler<sup>®</sup> demonstra que a dose total de fármaco emitida não depende do fluxo inspiratório humano. Porém, a fração de partículas respiráveis aumenta proporcionalmente com o aumento do volume movimentado [46].

Apesar da terapia com DPIs se revelar eficaz, a sua utilização à escala global apresenta alguns entraves, tais como o elevado custo por tratamento, algumas dificuldades na utilização dos dispositivos (necessidade de movimentar grandes caudais inspiratórios) e a redução do impacto do fármaco no paciente em ambientes com elevada humidade relativa. Por estas e outras razões, afirma-se que os DPI dificilmente substituirão os pMDI como dispositivo de eleição em aplicações de terapia da inalação [45].

### iii) Nebulizadores

A tecnologia incorporada nos dispositivos de nebulização é já utilizada desde os tempos do Antigo Egito [14]. A maioria dos nebulizadores utiliza uma fonte de ar comprimido para promover a dispersão das partículas de fármaco, havendo no entanto produtos que utilizam energia ultrassônica para o efeito (figura 2.8).

Atualmente, os nebulizadores apresentam-se como uma alternativa integrante da terapia da inalação. O fármaco por estes emitido forma um aerossol polidisperso, contendo partículas com dimensões compreendidas entre 1 e 5  $\mu\text{m}$  [47].

A compressão do ar necessária para a libertação de fármaco era inicialmente feita por ação manual, porém, em 1946 surgiram os sistemas auxiliados por bombas de ar comprimido que permitiam já a emissão ininterrupta do fluxo de ar. Além disto, outros avanços tecnológicos promotores da portabilidade e simplicidade destes dispositivos tornaram-nos mais apelativos para a comunidade farmacêutica.

Relativamente aos nebulizadores convencionais, o custo médio e o período de tratamento é inferior utilizando um pMDI combinado com uma câmara de expansão (45% mais barato e 6.7 vezes mais rápido), para além de que cerca 86% dos pacientes preferem este método face ao nebulizador [48].

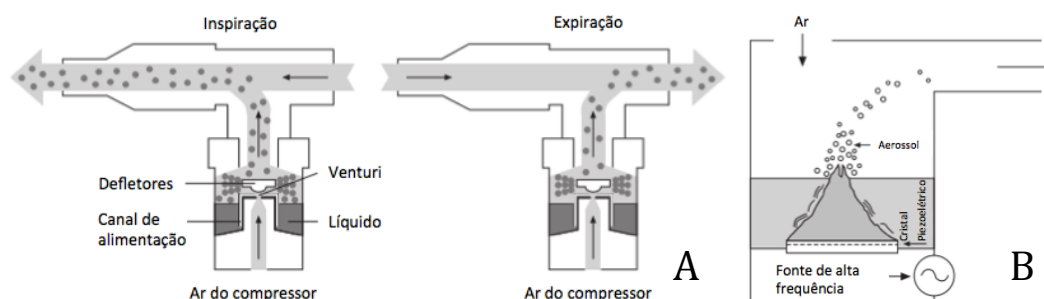


Figura 2.8. Nebulizador de ar comprimido (A) e nebulizador de ultrassons (B). (Adaptado de [47])

## 2.3 Câmaras de Expansão

O aparecimento da primeira câmara de expansão, ou *spacer*, dá-se a par da criação do primeiro pMDI, em 1956 pelos laboratórios *Riker 3M*<sup>®</sup>, caracterizando-se como um bocal alongado intermédio entre o pMDI e a boca do paciente [49].

A necessidade de ultrapassar algumas das deficiências operativas do pMDI potenciou o aparecimento das câmaras de expansão. Este tipo de dispositivo surge, assim, como forma de contornar o melhor possível algumas das dificuldades dos pacientes, em

particular no que toca à sincronização da respiração com a atuação do pMDI, assim como à taxa de deposição de partículas na região pulmonar [50–52].

Ao longo do tempo, novas técnicas mais eficazes para o tratamento da asma foram sendo procuradas. A combinação dos tradicionais pMDIs em conjunto com câmaras de expansão revelou ser o método terapêutico mais vantajoso devido ao baixo preço, boa portabilidade e significativa melhoria da taxa de deposição pulmonar [9]. A crescente procura destes equipamentos conduziu a que um elevado número de fabricantes se dedicasse à produção de câmaras de expansão. Actualmente, existem diversas marcas que comercializam diferentes tipos de câmaras de expansão, nomeadamente a PARI<sup>®</sup>, a Philips<sup>®</sup>, a GSK<sup>®</sup>, a Trudell<sup>®</sup>, a Clement Clarke<sup>®</sup>, entre outras.

Atualmente são comercializados diferentes tipos de câmaras de expansão e, normalmente, cada um destes dispositivos é produzido tendo em vista a sua utilização conjunta com o pMDI do mesmo fabricante [53]. Apesar de existirem câmaras de formatos, materiais e dimensões muito distintas, estes podem agrupar-se em 3 grupos diferentes, distinguindo-se, sobretudo, pelo seu princípio de funcionamento.

### 2.3.1 Câmaras tubulares

As câmaras tubulares (ou *open-tube spacer*) funcionam como uma simples extensão entre o bocal do pMDI e a boca do paciente. Para além de promover uma redução de velocidade das partículas, este aumento de comprimento permite que o propelente evapore antes de atingir as vias respiratórias humanas e, conseqüentemente, aumenta a fração de partículas de dimensões pequenas da pluma de *spray* [54]. Um outro estudo menciona também que um incremento da distância pode promover a redução da deposição oral indesejada das partículas de fármaco em cerca de 80%, fruto da redução de velocidade e tamanho das partículas [55].

Apesar de apresentarem algumas mais-valias relativamente à eficiência do tratamento, por não possuir nenhum sistema de retenção, uma câmara tubular não elimina a necessidade de coordenação do paciente.





Figura 2.9. Câmara de expansão tubular, ou *open-tube spacer*. (Adaptado de [56])

### 2.3.2 Câmaras de fluxo inverso

Dispensam a utilização do actuador plástico do pMDI. O contentor com a solução de fármaco é colocado diretamente a jusante deste dispositivo. A pluma de *spray* é, inicialmente, remetida em sentido oposto ao paciente, sendo admitida por este aquando da sua inspiração.



Figura 2.10. Câmara de expansão de fluxo inverso. (Adaptado de [57])

### 2.3.3 Câmaras de fluxo unidirecional

As câmaras de expansão de fluxo unidirecional, ou *Valved-Holding Chambers* (VHCs), distinguem-se por permitirem a passagem de fluxo apenas numa direção, conduzindo assim à acumulação de fármaco no seu interior até à inspiração do paciente. Tal é possível devido à presença de uma válvula unidirecional para o escoamento do ar expirado. A conservação do aerossol na câmara revela-se como uma boa solução para os problemas de sincronização entre atuação-inspiração de alguns pacientes. Contudo, quanto maior for o atraso entre a inspiração e o disparo do pMDI, menor será a quantidade de fármaco disponível para o tratamento.

Este tipo de câmaras de expansão são frequentemente concebidas de forma a que o seu formato corresponda ao da pluma de *spray* em expansão [49].



Figura 2.11. Câmara de expansão de fluxo unidirecional. (Adaptado de [58])

Qualquer dispositivo dos 3 grupos garantem uma terapia mais eficaz do que a utilização isolada de um pMDI [54]. No entanto, as câmaras de expansão de fluxo unidirecional são as que apresentam melhores resultados, o que as torna as mais populares e mais procuradas no mercado [59]. A presente dissertação cinge-se precisamente à análise das câmaras de expansão de fluxo unidirecional, sobretudo devido à sua maior aceitação entre a comunidade farmacêutica face aos restantes tipos. No Capítulo 3 são apresentados os diferentes dispositivos que foram experimentalmente avaliados.

## 2.4 Câmaras de Expansão de Fluxo Unidirecional

### 2.4.1 Constituintes e Funcionamento

O conceito de funcionamento básico de uma câmara de expansão de fluxo unidirecional é o de garantir a acumulação das partículas de fármaco num estado de suspensão, permitindo a sua passagem apenas num sentido.

Como estes dispositivos visam corrigir alguns dos problemas associados à utilização isolada de um pMDI, uma VHC terá de garantir uma série de efeitos:

- Redução da necessidade de coordenação entre atuação/inspiração do paciente;
- Redução da velocidade das partículas do *spray* ejetado;
- Redução da massa aerodinâmica média das partículas (MMAD) e, conseqüentemente, aumento da taxa de deposição pulmonar;
- Redução da taxa de deposição de partículas na orofaringe do paciente;

- Aumento da evaporação do propelente ejetado;
- Retenção das partículas de maior dimensão no seu volume interior.

Na figura 2.12 é apresentada uma câmara de expansão de fluxo unidirecional com todos os seus componentes numerados. Por sua vez, na figura 2.13 está explicitado o funcionamento de uma VHC em função das diferentes fases respiratórias do ser humano. A visualização destas duas figuras (ambas respeitantes ao modelo OptiChamber Diamond<sup>®</sup>) poderá levar a uma melhor noção do seu funcionamento.

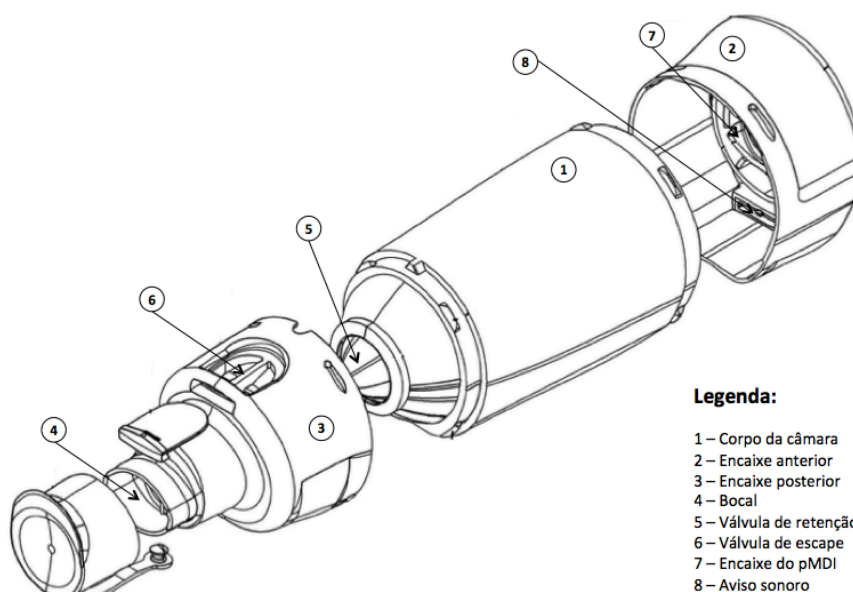


Figura 2.12. Vista explodida de uma câmara de expansão de fluxo unidirecional (OptiChamber Diamond<sup>®</sup>). (Adaptado de [60])

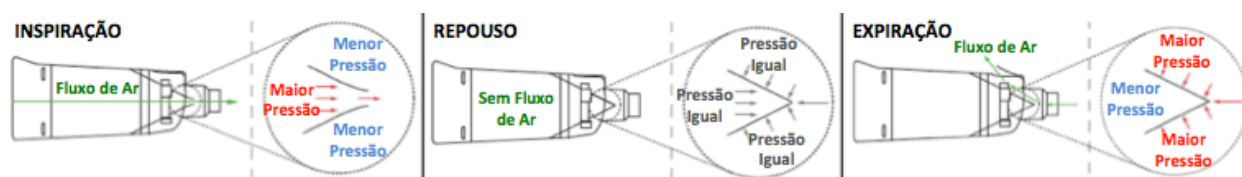


Figura 2.13. Funcionamento de um câmara de expansão de fluxo unidirecional (OptiChamber Diamond<sup>®</sup>) em cada uma das diferentes fases da respiração humana. (Adaptado de [61])

#### A) Corpo da câmara (1):

O corpo da câmara encerra o volume para o qual será disparado o pMDI e onde as partículas de fármaco ficarão em suspensão. A concepção deste componente é

importante, uma vez que o seu formato, dimensões e material terá grande influência na eficiência do tratamento.

### B) Válvula de retenção (5) e de escape (6):

A válvula de retenção abre devido à descida de pressão gerada pela inspiração do paciente, permitindo a passagem das partículas no seu sentido. Através do escape pela válvula de expiração (6) (ou por vezes através de simples ranhuras na zona do bocal), o fluxo expiratório humano não interfere com o interior da câmara, permanecendo assim as propriedades das partículas de fármaco inalteradas. Ambas as válvulas do dispositivo deverão ser capazes de operar sob uma gama de diferenças de pressão,  $\Delta P$ , que abranja todos os perfis respiratórios possíveis. Os casos mais extremos serão os de um bebé a dormir ( $\Delta P = \pm 0.01$  kPa) e os de um bebé a chorar ( $\Delta P = 0.5$  kPa) [43,62]. Caso as válvulas não tenham a capacidade de lidar com as variações de pressão, é de esperar que haja um excesso de retenção de fármaco na câmara de expansão e/ou interferência do ar expirado com o volume interior do dispositivo.

### C) Aviso sonoro (8):

Alguns destes dispositivos incorporam um sistema de aviso sonoro. Normalmente inseridos na parte do encaixe anterior da câmara (2), o sinal sonoro é acionado quando o volume de ar movimentado pelo paciente é excessivo, contribuindo assim para um melhor aproveitamento das potencialidades do tratamento.

### D) Máscara facial:

Apesar de não estar presente na figura 2.12, o recurso a máscaras acopladas ao bocal (4) da VHC é uma prática frequente. Estudos anteriormente efetuados [16,63] apontam algumas das vantagens da utilização de uma máscara, sobretudo em crianças muito novas.

No que toca a materiais utilizados, na construção de uma VHC, a maioria dos fabricantes recorre a plásticos (sobretudo o policarbonato) para a produção destes dispositivos.

Câmaras de expansão concebidas com material anti-estático, tais como o alumínio ou polímeros de características especiais, provaram ter um tratamento mais eficaz do que os tradicionais produtos de policarbonato [16,64].

De uma forma geral, os modelos existentes de câmaras de expansão podem-se classificar segundo dois grandes grupos: os dispositivos convencionais e os dispositivos anti-estáticos.

Na tabela 2.2 estão expostos alguns elementos constituintes de uma VHC, assim como os respetivos materiais de que são fabricados.

Tabela 2.2. Listagem dos componentes de uma câmara de expansão de fluxo unidirecional e respetivas características materiais.

<b>Componente</b>	<b>Material</b>
Corpo da Câmara	Policarbonato, polímeros especiais, alumínio.
Encaixe posterior	Silicone, polímeros.
Bucal	Policarbonato ou outros polímeros.
Válvula de retenção	Silicone, ou outro material elastomérico.
Máscara facial	Poliuretano.

### 2.4.2 Eficiência de Câmaras de Expansão

O rendimento de uma câmara de expansão pode ser entendido como a fração percentual da dose de fármaco por esta emitida e que consegue atingir a região pulmonar do paciente. Conforme já foi anteriormente mencionado, apenas partículas de pequenas dimensões têm potencial para se instalarem no tecido pulmonar humano, visto que as partículas de maiores proporções têm maior tendência a ficar retidas nas zonas superiores das vias respiratórias [20,65–67]. Por isto, entende-se que uma câmara de expansão é tanto mais eficiente quanto menos fármaco retiver no seu interior e quanto mais as partículas por si emitidas se aproximarem de uma determinada dimensão.

Na figura 2.14 é possível observar a percentagem de fármaco depositado em diferentes zonas do sistema respiratório humano, considerando 3 dimensões diferentes de partículas e dois perfis de inalação distintos.

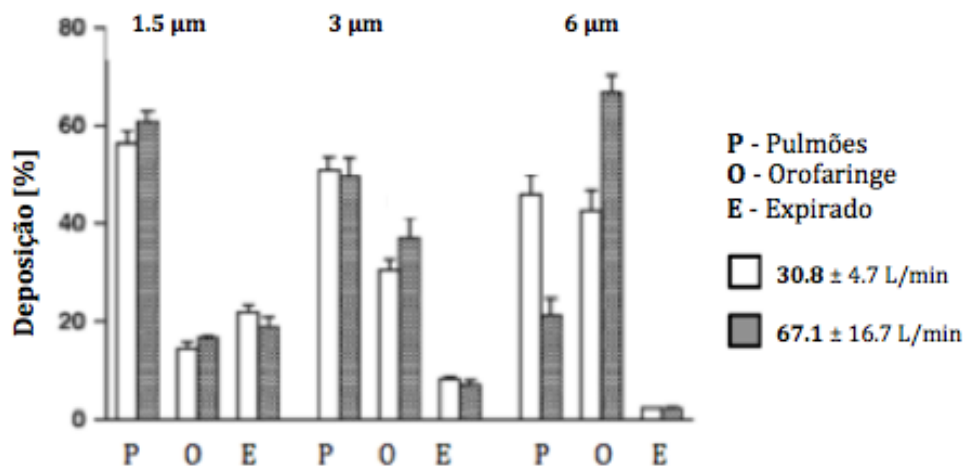


Figura 2.14. Percentagem de deposição de partículas de fármaco de diferentes dimensões e com diferentes perfis respiratórios, em três diferentes zonas do trato respiratório humano. (Adaptado de [66])

Uma das características indicadoras da distribuição do diâmetro aerodinâmico das partículas de fármaco é o MMAD - *Mass Median Aerodynamic Diameter*. Este representa o valor mediano da distribuição de diâmetros das partículas de um fluxo e através deste parâmetro e do desvio padrão associado (*GSD - Geometric Standard Deviation*), é possível ter uma melhor noção do comportamento de uma câmara de expansão.

A norma EUR 20268 EN de 2002 [68] define o diâmetro aerodinâmico de um corpo como sendo o diâmetro de uma esfera de massa volúmica  $1 \text{ kg/m}^3$  cujo comportamento aerodinâmico é idêntico ao da substância a ser testada.

A figura 2.15 é ilustrativa da relação entre o MMAD de um fármaco e a sua deposição em diferentes zonas das vias respiratórias humanas.

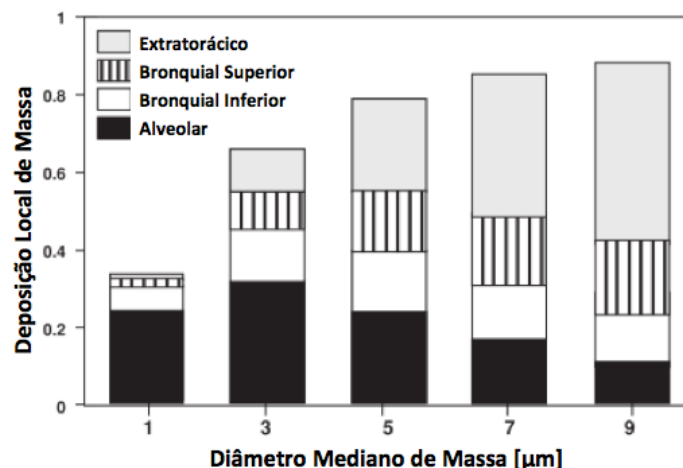


Figura 2.15. Deposição de fármaco em diferentes regiões do sistema pulmonar humano em função do MMAD. (Adaptado de [67])

No caso do princípio ativo que será utilizado em testes experimentais, o sulfato de Salbutamol, quando disparado de um pMDI em conjunto com uma câmara de expansão, apresenta valores de MMAD [69–71] que se enquadram naquelas que são consideradas as dimensões segundo as quais as partículas podem ser inaladas ( $0.1 \mu\text{m} < \text{MMAD} < 10 \mu\text{m}$ )[67].

No entanto, outros estudos foram realizados no âmbito da determinação do MMAD de diferentes princípios ativos quando associados a diferentes tipos de propelente (CFCs ou HFAs) e a diferentes dispositivos de administração [72,73].

Os resultados obtidos para um certo dispositivo com um determinado princípio ativo não podem ser extrapolados para outros fármacos [74]. Um estudo experimental [75] demonstra que pode haver elevada variabilidade nos resultados obtidos quando utilizando diferentes tipos de fármaco (cromoglicato de sódio, budesonido e salbutamol) e diferentes câmaras (Fisonair<sup>®</sup>, Nebuhaler<sup>®</sup>, Inspirease<sup>®</sup>, AeroChamber<sup>®</sup>, ACE<sup>®</sup>, Dynahaler<sup>®</sup>, e Volumatic<sup>®</sup>).

#### 2.4.2.1 Equipamentos para avaliação experimental da eficiência de câmaras de expansão

O desempenho de uma câmara de expansão pode ser avaliado experimentalmente, através de ensaios *in vitro* que permitem obter resultados relativos à distribuição do MMAD e GSD das partículas de fármaco emitidas.

Os impactores em cascata, os *liquid impinger*, entre outros, são alguns dos

instrumentos utilizados para medição do diâmetro aerodinâmico médio das partículas [76]. Os primeiros, os impactores, são constituídos por uma série de estágios através dos quais as partículas circulam. Cada um destes estágios capta corpos de diferentes dimensões, para que numa posterior análise se possa construir uma curva de distribuição de MMAD e GSD. Na figura 2.16 está representada a relação entre um impactor em cascata Andersen de 8 estágios e a sua equivalência à deposição nas diferentes zonas do sistema respiratório humano.

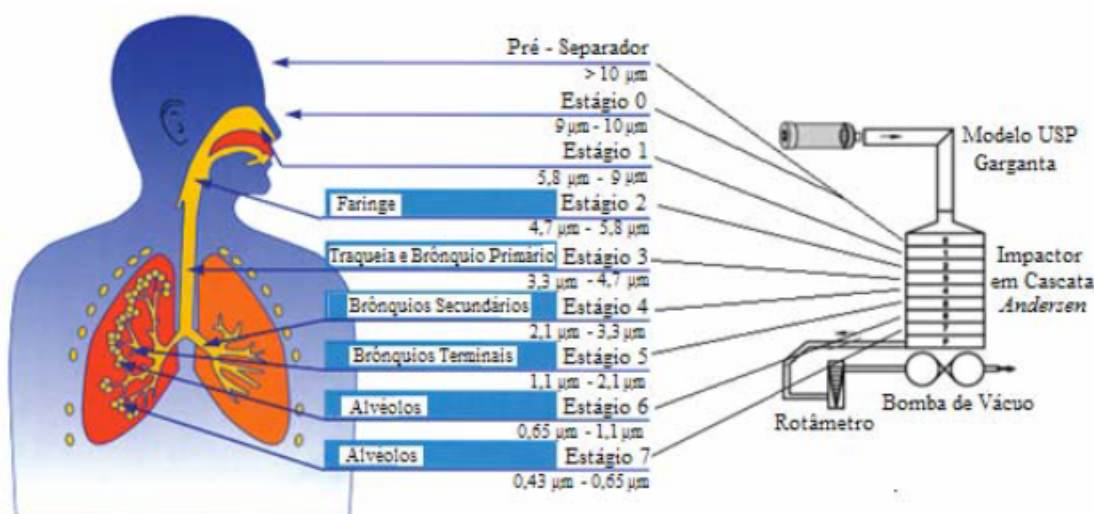


Figura 2.16. Comparação entre os diferentes estágios do impactor em cascata Andersen com as diferentes regiões do sistema respiratório humano. (Adaptado de[13])

O funcionamento de um MSLI (*Multi-Stage Liquid Impinger*) é muito semelhante aos dos impactores anteriormente referidos. A maior diferença reside na presença de um fluido em cada estágio do instrumento, no qual as partículas de fármaco serão depositadas. Um *impinger* em cascata com 5 estágios de retenção, como o da figura 2.17, será o equipamento a utilizar nos ensaios experimentais desta dissertação.

A identificação das frações mássicas depositadas em cada estágio é feita após determinação do diâmetro aerodinâmico associado a cada andar do equipamento. É de referir que quanto mais avançado for o estágio, menor será a dimensão das partículas admitidas.

O cálculo dos referidos diâmetros aerodinâmicos é feito em função do caudal e pode ser consultado no Capítulo 5 deste estudo.





Figura 2.17. Fotografia de um equipamento *Multi-Stage Liquid Impinger*, ou MSLI.

No que toca à aquisição de resultados, torna-se claro que quantos mais estágios um aparelho deste género tiver, maior será a resolução da curva de distribuição. O mais rudimentar *Glass Twin Impinger* (figura 2.18) é constituído por apenas dois estágios, permitindo obter informação de forma rápida, mas pouco precisa, relativamente à FPD (*fine particle dose*) do fármaco; pelo contrário, o NGI (*Next Generation Pharmaceutical Impactor*, figura 2.19) é já um impactor mais sofisticado adotado pela Farmacopeia Europeia em 2004 e pela Americana em 2005 [77]. Este conta com 7 estágios e um pré-separador, assegurando assim uma resolução muito melhor dos resultados obtidos.



Figura 2.18. *Glass Twin Impinger*. (Adaptado de [78])

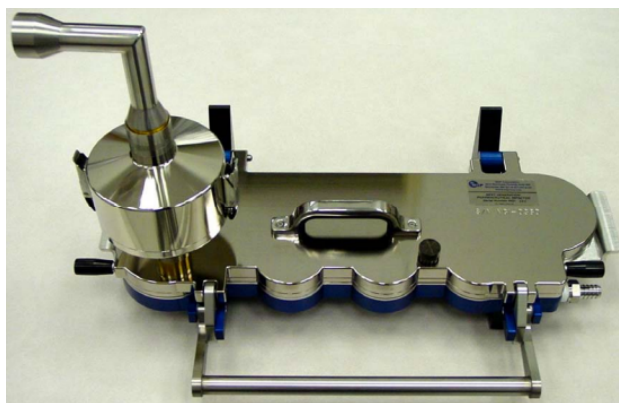


Figura 2.19. Next Generation Impactor, ou NGI. (Adaptado de [77])

É expectável que uma VHC retenha a maior massa possível de partículas de grandes dimensões, uma vez que estas tendem a depositar-se na boca, não trazendo nenhuma vantagem do ponto de vista terapêutico. No entanto, é desejável que o dispositivo seja permeável à passagem de elementos de menores dimensões, para que estes possam ser encaminhados até ao tecido pulmonar. A elevada deposição destas pequenas partículas provocará uma queda de performance da câmara.

Uma parte da atividade experimental desenvolvida neste estudo foi realizada com o intuito de aferir qual a fração da dose total de fármaco depositada nos diferentes dispositivos e, por oposição, a dose por estes emitida.

Uma vez que o estudo de retenção no interior de uma câmara de expansão não permite tecer conclusões relativamente à FPD, a sua análise não dispensa o estudo dos diâmetros aerodinâmicos das partículas.

### 2.4.2.2 Factores de influência na eficiência de uma câmara de expansão

#### i) Mecanismos de retenção de partículas no interior de uma câmara de expansão:

A figura 2.20 demonstra quais as principais causas de deposição de partículas no interior de uma câmara.

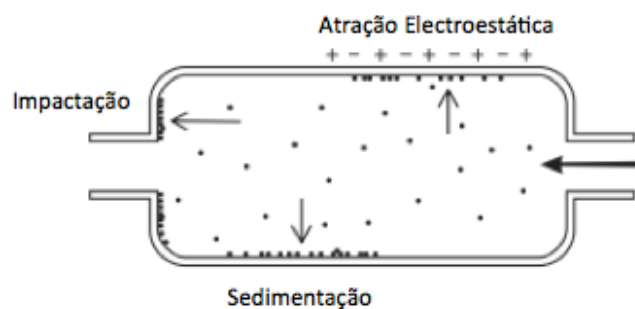


Figura 2.20. Mecanismos de deposição do aerossol no interior de uma câmara de expansão. (Adaptado de [43])

Bisgaard [43] afirma que a deposição de fármaco no interior de uma câmara se deve a efeitos de impactação inercial, sedimentação gravitacional e atração electrostática. A figura anterior é retirada deste mesmo estudo e ilustra a ocorrência destes três fenómenos.

#### i.1) Impactação inercial:

As partículas de maiores dimensões estão associadas a uma maior inércia e têm uma maior tendência para serem retidas por impactação. Uma vez que podem ser projetadas do actuador do pMDI a velocidades na ordem dos 50 m/s, estas não conseguem desacelerar o suficiente para permanecer em suspensão na câmara, embatendo nas suas paredes interiores [43]. Isto permite concluir que a relação entre a velocidade do *spray* e a geometria do dispositivo é muito importante para o contributo dos efeitos de impactação.

Os resultados de outros estudos são elucidativos da realidade descrita: através de um modelo matemático, foi previsto que a fração de fármaco em suspensão imediatamente após atuação foi de 27% para um dispositivo com 145 mL de volume (AeroChamber<sup>®</sup>) e de 63% para outro de 750 mL (Nebuhaler<sup>®</sup>) [79]; a FPD (MMAD < 0.5  $\mu\text{m}$ ) de salbutamol recuperado experimentalmente (figura 2.21) para um *spacer* de 700 mL (Volumatic<sup>®</sup>) foi de 54.3% face aos 20.0% de uma câmara de 145 mL

(AeroChamber<sup>®</sup>) [80], o que prova que o incremento de volume é também benéfico do ponto de vista do aumento da fração de partículas pequenas. Os resultados de estudos *in vivo* também confirmam esta tendência [81].

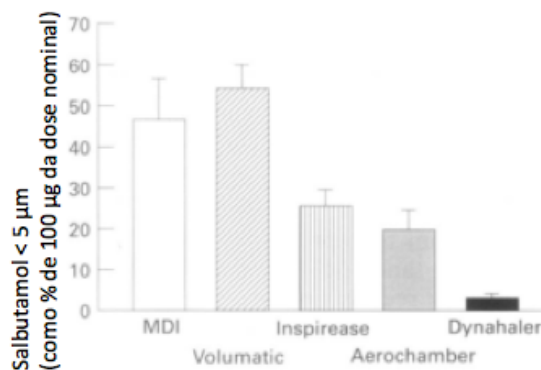


Figura 2.21. Percentagem de partículas de salbutamol recolhidas com diâmetro aerodinâmico inferior a 5  $\mu\text{m}$ , para cinco dispositivos diferentes. (Adaptado de [80])

Os resultados experimentais de Bisgaard [43] mostram como o comprimento de uma câmara de expansão tem influência nas diferentes frações (*fine* < 4.7  $\mu\text{m}$  e *coarse* > 4.7  $\mu\text{m}$ ) de fármaco emitidas. Utilizando o mesmo tipo de câmara, mas avaliando 7 comprimentos distintos deste, o autor concluiu que o aumento desta dimensão promove também o incremento de ambas as frações de partículas coletadas. A figura 2.22 demonstra graficamente os dados obtidos experimentalmente.

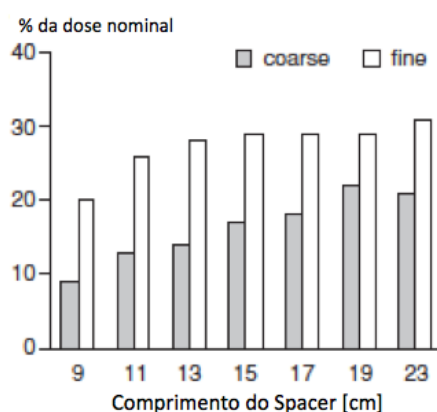


Figura 2.22. Relação entre comprimento do spacer e as frações *fine* e *coarse* de budesonida recuperadas. (Adaptado de [43])

Outros estudos [82] foram também realizados na tentativa de relacionar o diâmetro e o comprimento de um *spacer* com a dose de partículas de cromoglicato de sódio recuperadas de diâmetro inferior a 5  $\mu\text{m}$ . Os resultados surgem de acordo com a disposição da informação apresentada anteriormente, ou seja, a dose emitida varia proporcionalmente com o aumento quer do comprimento, quer do diâmetro. Esta tendência é visível através da análise do gráfico da figura 2.23.

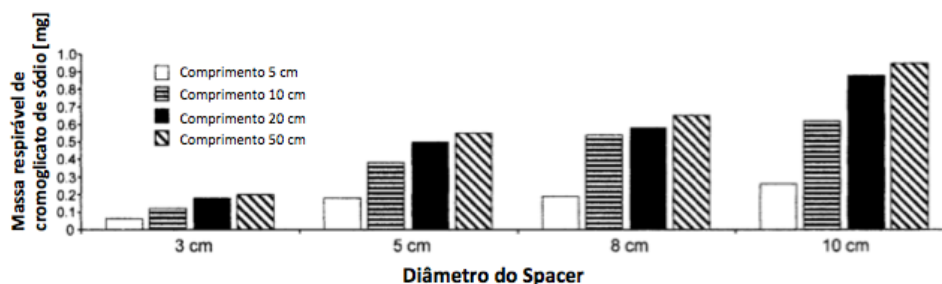


Figura 2.23. Relação entre dose respirável de cromoglicato de sódio e comprimento e diâmetro do dispositivo. (Adaptado de [34,82])

No mesmo estudo, os autores também examinaram a influência que o volume do dispositivo tem no valor da FPD para o mesmo princípio ativo. Conforme é possível concluir através da análise da figura 2.24, a fração de partículas de dimensões inferiores a 5  $\mu\text{m}$  aumenta com o incremento do volume da câmara. No entanto, os autores concluem que para valores superiores a 1 L, o volume do dispositivo não garante melhorias significativas na recuperação de elementos de fármaco de pequenas dimensões.

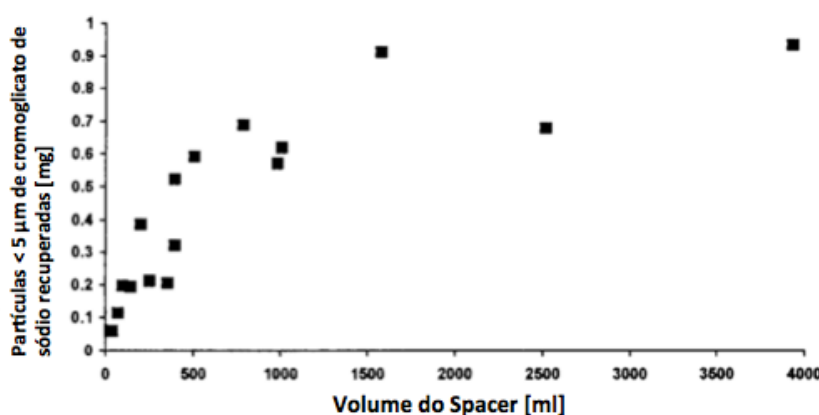


Figura 2.24. Quantidade de partículas de dimensões inferiores a 5  $\mu\text{m}$  de cromoglicato de sódio recuperadas em função do volume do spacer. (Adaptado de [82])

A pressão de vapor do propelente ( $P_{\text{vap}}$  HFA 134<sup>a</sup> = 6.7 bar @ 25 °C) também tem influência na percentagem de fármaco perdido por impactação. Bisgaard refere que quanto mais baixa for a pressão de vapor, mais baixa será a velocidade da pluma de *spray*, reduzindo assim a quantidade de partículas que embatem nas superfícies interiores da câmara [43]. Este efeito está relacionado com o facto de os elementos da pluma de *spray* sofrerem uma perda de energia cinética, alcançando o estado de suspensão antes de colidirem com o material.

i.2) Atração Electroestática:

A adesão de partículas eletricamente carregadas às superfícies interiores de uma VHC é outra das causas da deposição do fármaco no dispositivo. A atração dos corpos no interior da câmara dá-se devido a triboelectrificação, ou seja, indução de cargas electroestáticas no material por fricção dos elementos do *spray* [43]. Para além disto, os tradicionais produtos concebidos em plásticos comportam cargas electroestáticas aleatórias.

No entanto, este efeito não terá tanto impacto na retenção de fármaco como a impactação inercial, sobretudo para as partículas de maior dimensão[73].

O resultado da atração electroestática dever-se-á agravar para câmaras de pequenos volumes[73], o que é perceptível após a interpretação da Lei de Coulomb, a qual expressa a interação electroestática entre dois corpos:

$$F_{el} = \frac{q_1 q_2}{r^2} \quad (2.3)$$

em que  $F_{el}$  [N] representa a força electroestática,  $q_1$  [C] a carga elétrica de uma partícula,  $q_2$  [C] a carga de uma porção da superfície interior da câmara e  $r$  [m] a distância entre a partícula e a superfície.

Quanto menor for o diâmetro de uma VHC, menor é o seu volume e, por conseguinte, menor é a distância que separa o *spray* das paredes interiores, daí que haja um aumento da força electroestática. No entanto, a Lei de Coulomb aplica-se tanto a atração como a repulsão de corpos (consoante a polaridade da carga do corpo), daí que não seja possível obter uma conclusão exata através da equação 2.3.

O modo de limpeza dos dispositivos pode garantir a mitigação parcial deste efeito. Submergir uma câmara durante algum tempo numa solução aquosa com detergente comercial revelou ser benéfico do ponto de vista do aumento da quantidade de

fármaco emitido por uma VHC [73,83–85]. Outra das formas de minorar os efeitos da deposição electrostática passa pela concepção de produtos em materiais anti-estáticos, tais como metais ou polímeros especiais. Esta solução garante resultados de emissão de fármaco para o corpo humano significativamente melhores comparativamente às tradicionais câmaras de policarbonato [62,64,86]. A figura 2.25 mostra a discrepância entre a dose total de fármaco emitido por um dispositivo anti-estático e outro convencional, em função do número de atuações do pMDI.

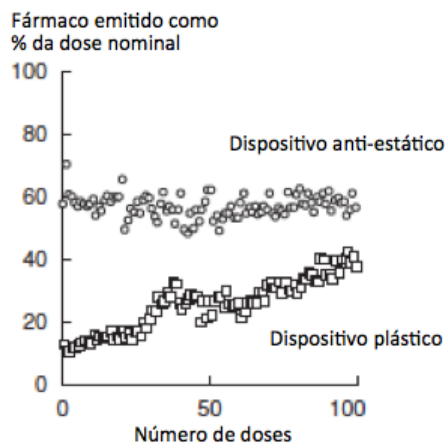


Figura 2.25. Relação entre dose de fármaco emitido por um dispositivo anti-estático face a um de policarbonato. (Adaptado de [43])

A figura 2.25 permite concluir que a eficiência de uma VHC de materiais plásticos tende a aumentar com as sucessivas utilizações, o que vai de encontro a estudos *in vitro* anteriormente realizados que reportam um acréscimo médio de 0.4% da dose emitida entre atuações do pMDI e de 0.8% de dia para dia [87].

Uma boa forma para avaliar a disponibilidade do fármaco no interior da câmara passa por medir a sua meia vida (*half-life*,  $T_{1/2}$ ). O tempo de meia vida corresponde ao período de tempo em que metade das partículas de fármaco permanecem em suspensão no interior do dispositivo.

O efeito da atração electrostática provoca uma redução na meia vida do fármaco, o que leva a uma necessidade de maior coordenação do paciente, eliminando assim uma das mais importantes valências de uma VHC [43].

A comparação experimental entre alguns modelos distintos de câmaras de expansão permitiu aferir que a meia vida do propionato de fluticasona oscila entre cerca de 10 segundos para dispositivos convencionais (AeroChamber<sup>®</sup>, Babyhaler<sup>®</sup>) e 30

segundos para câmaras de expansão anti-estáticos (NebuChamber<sup>®</sup>) [62].

Um estudo feito com sulfato de salbutamol provou que, utilizando a mesma câmara de expansão (Babyhaler<sup>®</sup>), a aplicação de um revestimento anti-estático de cloreto de benzalcónio quase que duplica a concentração de fármaco no sangue do paciente [88]. Compreendendo o facto de que tanto a lavagem dos dispositivos com detergente, como a aplicação de películas anti-estáticas pode ser benéfico do ponto de vista da sua eficiência, convém analisar os eventuais efeitos nefastos que possam advir da toxicidade da aplicação destes produtos [43].

### i.3) Sedimentação:

A sedimentação no interior de uma VHC ocorre por ação da gravidade e é outro dos fenómenos que contribui para a deposição de fármaco nos dispositivos.

A velocidade de sedimentação das partículas varia proporcionalmente com o seu MMAD [43], daí que quanto mais pequenas estas forem, maior será  $T_{1/2}$  do fármaco.

VHCs de diâmetros maiores garantem uma meia vida da pluma de *spray* mais elevada do que câmaras mais estreitas uma vez que proporcionam um aumento de distância entre a partícula em queda e a face de deposição. A figura 2.26 é respeitante a um estudo feito com dois modelos de igual comprimento mas de diâmetros diferentes e, para evitar a interferência dos efeitos electrostáticos nos resultados, ambas foram revestidas com uma película anti-estática. Os valores da meia vida das frações de partículas pequenas (FPD) e grandes (CPD, *Coarse particle dose*) de fármaco (budesonida) estão expostos para ambas as câmaras.

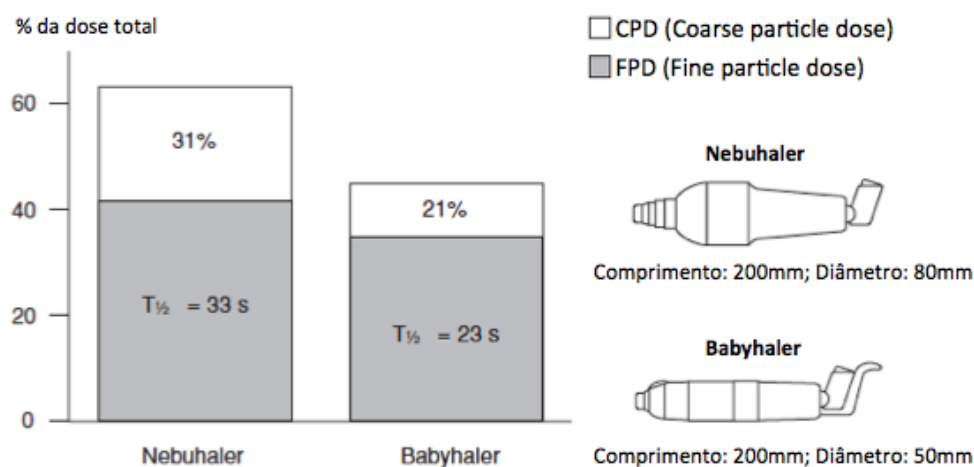


Figura 2.26. Comparação entre o tempo de meia vida das FPD e CPD de fármaco no interior de duas câmaras de diferentes diâmetros. (Adaptado de [43])



ii) Influência do caudal de movimentado na eficiência de câmaras de expansão:

O desempenho de uma câmara de expansão está diretamente relacionado com o perfil respiratório do paciente. Mitchell e Dolovich estudaram experimentalmente o efeito que diferentes caudais têm na distribuição do tamanho de partículas de fármaco [89]. Utilizando dois dispositivos de volumes diferentes (149 ml e 750 ml) e três valores de caudal distintos (28.3 L/min, 45 L/min e 60 L/min), a percentagem de partículas de propionato de fluticasona com dimensões inferiores a 4.7  $\mu\text{m}$  que atingem o organismo humano foi avaliada. Os resultados deste estudo estão expostos na figura 2.27.

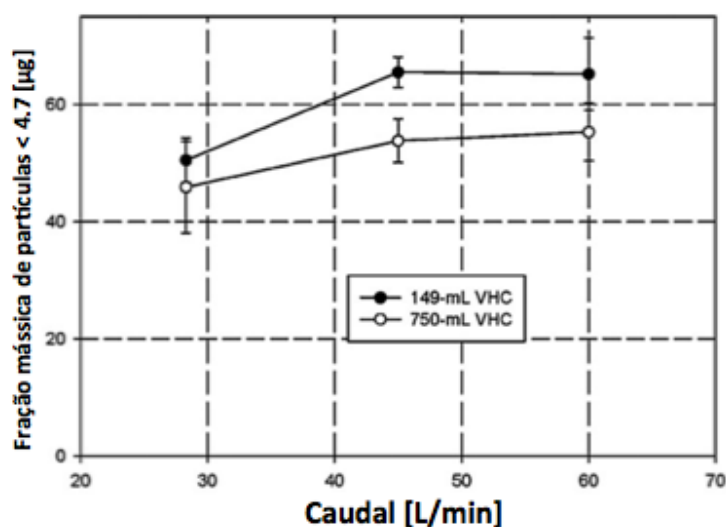


Figura 2.27. Fração mássica de partículas de propionato de fluticasona com dimensões inferiores a 4.7  $\mu\text{m}$  recuperadas de dois dispositivos diferentes, para 3 valores distintos de caudal. (Adaptado de [89])

É de notar que o aumento do caudal de ar inspirado é benéfico para ambos os dispositivos do ponto de vista do tratamento. No entanto, valores acima dos 45 L/min aparentam não contribuir significativamente para o mesmo.

O facto de haver um grande volume de ar movimentado implica que as partículas de pequenas dimensões não tenham tempo suficiente para se depositarem por sedimentação gravitacional, sendo a sua maioria admitida pelo organismo do paciente. A estabilização dos valores da FPD (cerca de 65% para caudais de 45 L/min e 60 L/min para a câmara de menor volume) pode ser indicativo do perfil respiratório adequado a cada dispositivo.

Fruto da oscilação do caudal, as propriedades inerciais do fluxo variam. O conhecimento das características dos elementos do fluido e dos valores de caudal permitem a determinação do parâmetro de inércia,  $I_p$ , das partículas [90]:

$$I_p = \rho_p d_p^2 Q \quad (2.4)$$

em que  $\rho_p$  é a massa volúmica das partículas em g/mL,  $d_p$  é o diâmetro geométrico da partícula em  $\mu\text{m}$  e  $Q$  o caudal em mL/s. A equação 2.4 é um termo integrante da equação para cálculo do número de *Stokes* (*St*) (eq. 2.5)

No interior de uma VHC é desejável que o volume de ar inspirado seja tão elevado quanto possível: desta forma a pluma de *spray* concentrar-se-á na zona central do interior da câmara, direcionando-se para o bocal e evitando choques com as paredes do dispositivo e consequente deposição por impactação. No entanto, a orofaringe humana representa um percurso muito mais sinuoso, o que significa que valores excessivos de caudal não são benéficos.

Alguns autores [91–93] dedicaram-se a estudar os diferentes mecanismos de deposição de partículas ao longo de diferentes zonas do trato respiratório humano. O número de *Stokes* é um parâmetro importante através do qual é possível relacionar a inércia das partículas em suspensão num fluido com a taxa de impactação ao longo do percurso.

A literatura defende que o conhecimento do número de *Stokes* é relevante em testes experimentais de rastreamento da trajetória de partículas e determinação do campo de velocidades de um fluxo (*PIV*, *particle image velocimetry*). Quanto menor for *St*, maior será a capacidade de uma partícula acompanhar o percurso do fluido. Para  $St > 1$ , a tendência para as partículas se desviarem das linhas de fluxo é elevada, sobretudo em desacelerações abruptas; para valores de  $St < 1$ , não se registam grandes desvios das partículas face às linhas de fluxo; os erros de rastreamento são inferiores a 1% quando  $St < 1$  [94]. Apesar de a atividade experimental a ser desenvolvida não contemplar esta técnica de rastreamento, o estudo do número de *Stokes* será interessante para compreender relações entre a deposição de fármaco em certas regiões da instalação experimental e no interior das câmaras de expansão testadas.

Na avaliação da fração de aerossol depositado na região da faringe e laringe, Longest [91] apresenta uma forma de cálculo do número de *Stokes* para partículas monodispersas com diâmetros entre 5 nm e 1  $\mu\text{m}$  (equação 2.5); num estudo diferente, Zhang [93] afirma que o método de cálculo do número de *Stokes* na região

oral (equação 2.6) é similar ao anterior, mas será duas vezes superior a este:

$$St_{\text{upp}} = \frac{\rho_p d_p^2 C_C U}{18\mu D}; \quad (2.5)$$

$$St_{\text{or}} = \frac{\rho_p d_p^2 C_C U}{9\mu D}, \quad (2.6)$$

em que  $C_C$  representa o factor de correção adimensional de *Cunningham* (empregue na equação para que sejam contabilizados os efeitos de escorregamento das partículas que se verificam para elevados números de *Knudsen*),  $U$  é a velocidade média do fluxo,  $\mu$  é a viscosidade dinâmica do fluido e  $D$  o diâmetro hidráulico da região do escoamento.

O aumento do número de *Stokes* está intrinsecamente relacionado com o aumento da inércia dos elementos em suspensão num fluido. Tendo em conta o estudo a ser realizado, assume-se que a massa volúmica do fármaco é constante ( $\rho_{\text{salbutamol}} = 1.152 \text{ g/cm}^3$  [95]) e considera-se que apenas o caudal de ar inspirado,  $U$ , e o diâmetro médio das partículas,  $d \equiv \text{MMAD}$ , poderão variar, mantendo-se as restantes variáveis constantes. Desta forma, poder-se-á estabelecer uma relação entre o número de *Stokes* e os valores de deposição de fármaco em algumas câmaras de expansão testadas assim como em algumas regiões do aparato experimental.

### iii) Sincronização da respiração com a atuação do pMDI:

Uma das mais importantes valências de uma câmara de expansão de fluxo unidirecional é o facto de permitir a respiração assíncrona do utilizador.

Apesar disto, é expectável que a eficiência do tratamento seja tão mais elevada quanto menor for o desfasamento entre inspiração do paciente e a atuação do pMDI.

Para avaliar os efeitos da respiração sincronizada (*in-phase*) e desfasada (*out-of-phase*) é necessário adotar um perfil respiratório similar ao do ser humano e reproduzi-lo experimentalmente.

Foss e Keppel utilizaram uma instalação experimental similar àquela exposta na figura 2.28 para poderem analisar o impacto da respiração *in-phase* e *out-of-phase* na fração respirável (partículas de diâmetros entre 1 e 5  $\mu\text{m}$ ) de salbutamol [96]. Neste estudo, foram assumidos os seguintes pressupostos em relação ao perfil respiratório humano:

1. Volume movimentado por cada inspiração/expiração (*Tidal Volume*,  $V_T$ ) é de 750 mL;
2. Frequência do ciclo respiratório de 12 segundos (5 BPM, *breaths per minute*) ou seja, a cada 12 segundos dá-se uma inspiração e expiração completa;
3. O tempo de inspiração e expiração é o mesmo (cerca de 4 segundos);
4. O pico de caudal inspirado (PIF, *Peak Inspiratory Flow*) e o pico de caudal de ar expirado (PEF, *Peak Expiratory Flow*) têm valores iguais, 12 L/min.

Através da figura 2.28 é possível ter uma noção da disposição da instalação experimental utilizada no estudo em questão. É de notar que a máquina respiratória é a responsável pela criação da variação sinusoidal do fluxo de ar na instalação. Nos períodos em que esta não está em funcionamento, a bomba de vácuo garante a passagem de um caudal fixo de 28.3 L/min pelo impactor. Todo este ar movimentado terá de ser fornecido pela fonte de ar pressurizado e nunca pelo MDI. Em Anexos é possível consultar duas outras representações esquemáticas do funcionamento desta instalação experimental, uma referente à fase inspiratória e outra relativa à fase expiratória.

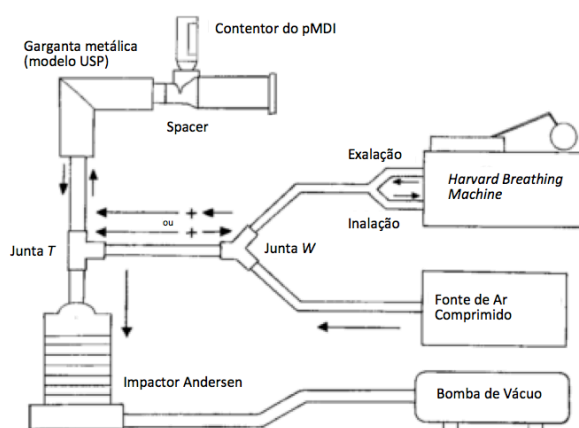


Figura 2.28. Esquema da instalação experimental utilizada por Foss e Keppel para simular o ciclo respiratório humano. (Adaptado de [96])

Embora os ensaios experimentais tenham sido efetuados com 4 dispositivos diferentes (Airlife Hand-Held MediSpacer<sup>®</sup>, Aerosol Cloud Enhancer<sup>®</sup>, OptiHaler<sup>®</sup> e AeroChamber<sup>®</sup>), apenas um deles é uma câmara de expansão de fluxo unidirecional (AeroChamber<sup>®</sup>). No entanto, toda a informação obtida vai de encontro à mesma conclusão: a fração da dose respirável de salbutamol é tanto maior quanto mais

sincronizada for a atuação do pMDI com a respiração. Os resultados que permitem tecer esta dedução podem ser observados na figura 2.29.

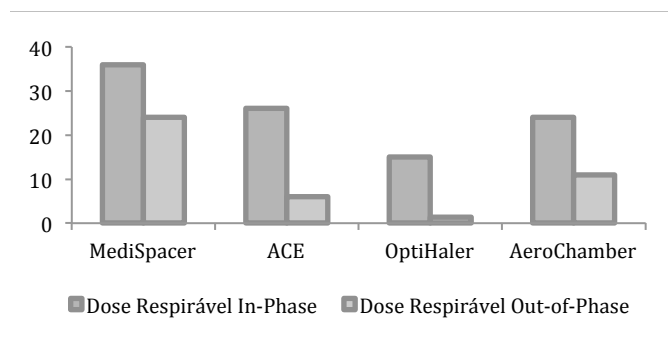


Figura 2.29. Frações respiráveis da dose total de salbutamol emitida por quatro dispositivos diferentes para respiração síncrona e assíncrona. (Adaptado de [96])

A figura 2.30 apresenta o rácio entre respiração assíncrona e síncrona das doses respiráveis de fármaco. A informação vai de encontro ao que foi anteriormente dito, denotando uma maior eficiência para a utilização sincronizada do equipamento.

No caso da AeroChamber<sup>®</sup>, a única VHC em análise, os resultados apontam para um aproveitamento de 26.7% da dose de fármaco para o caso *In-Phase* e de apenas 12.2% no caso *Out-of-Phase*.

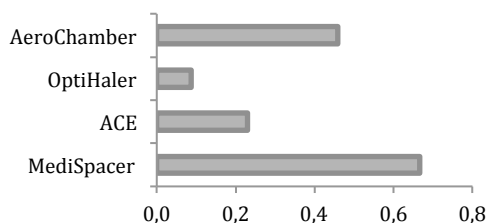


Figura 2.30. Rácio entre dose respirável Out-of-Phase e In-Phase para os quatro dispositivos avaliados. (Adaptado de [96])



# CAPÍTULO 3

---

*MATERIAIS E PROCEDIMENTOS*





### 3. MATERIAIS E PROCEDIMENTOS

O trabalho experimental foi executado com recurso a uma série de componentes e seguindo alguns procedimentos padrão descritos pormenorizadamente nas seguintes sub-secções.

#### 3.1 Seleção do fármaco

Uma vez que os ensaios efetuados implicam o manuseamento de um dispositivo de inalação (pMDI), é importante definir qual o princípio ativo a ser utilizado nos testes. Devido ao seu uso frequente entres os pacientes asmáticos e à sua fácil aquisição comercial, o sulfato de salbutamol associado ao propelente HFA-134a foi selecionado como o fármaco a ser utilizado. Na tabela A.1 da secção Anexos estão descritas algumas das características físico-químicas mais relevantes do propelente HFA-134a.

#### 3.2 Seleção do solvente









Para avaliar o desempenho das diferentes câmaras de expansão foi necessário coletar a massa de salbutamol retida em cada estágio da instalação experimental. A seleção do solvente é extremamente importante, uma vez que este tem que respeitar alguns requisitos para evitar erros de medição. É desejável que o fármaco, neste estudo o salbutamol, seja altamente solúvel no solvente utilizado e que este não represente perigo tóxico ou nocivo para o utilizador ou corrosivo para a instalação experimental. Para tal, cada componente do *apparatus* foi lavado com solvente para se proceder à recolha da amostra aquosa e volume para dentro de balões volumétricos.

Dependendo do fármaco utilizado, soluções de metanol [97], etanol [35] ou de água destilada (com ou sem aditivos) [98] são algumas das opções encontradas na literatura e que são passíveis de serem utilizadas como solvente. No presente estudo, optou-se pelo hidróxido de sódio (NaOH) 0.01 M, pH de aproximadamente 11, como solvente a ser utilizado. O recurso ao NaOH 0.01 M (2.4 g de NaOH em 6 L de água destilada) justifica-se pelo facto de cumprir com os requisitos impostos de boa solubilidade do salbutamol, inofensivo para o utilizador e componentes e de já ter sido usado em estudos anteriores [71,98,99].

### 3.3 Seleção dos dispositivos a avaliar

Conforme já foi referido no capítulo 2, existem vários tipos de VHCs disponíveis no mercado. A avaliação de vários e distintos modelos de câmaras, incluindo diferentes materiais (policarbonato, alumínio, polímeros especiais), diferentes volumes e formatos, considerou-se de elevado interesse no que toca ao estudo da eficiência destes dispositivos. Na tabela 3.1 são apresentadas todas as câmaras de expansão avaliadas experimentalmente e as suas respectivas características.

Tabela 3.1. Câmaras de expansão utilizadas nos estudos experimentais e respetivas características.

Modelo	Fabricante	Categoria	Volume [mL]	
Vortex <sup>®</sup>	PARI <sup>®</sup>	Anti-estática	193	
AeroChamber Plus <sup>®</sup>	Trudell Medical International <sup>®</sup>	Anti-estática	149	
OptiChamber Diamond <sup>®</sup>	Respironics Philips <sup>®</sup>	Anti-estática	140	
Volumatic <sup>®</sup>	Glaxo Smith Klein <sup>®</sup>	Policarbonato	750	
SpaceChamber Plus <sup>®</sup>	Medical Developments International <sup>®</sup>	Policarbonato	230	
Compact SpaceChamber Plus <sup>®</sup>	Medical Developments International <sup>®</sup>	Policarbonato	160	
NebuChamber <sup>®</sup>	Astra Zeneca <sup>®</sup>	Metálica	150	
A2A Spacer <sup>®</sup>	Clement Clarke International <sup>®</sup>	Antimicrobiana	210	

### **3.4 Procedimentos gerais para avaliação de desempenho dos dispositivos**

#### **3.4.1 Processo de lavagem das câmaras de expansão**

Na tentativa de uniformizar as condições de teste de todos os dispositivos, adotou-se um protocolo de lavagem das câmaras de expansão transversal a todos os modelos e a todos os tipos de ensaio realizados.

Com a intenção de minorar os efeitos da atração electrostática, cada uma das câmaras de expansão foi introduzida numa solução aquosa com surfactante (detergente aniónico comercial, 1:250) durante cerca de uma hora, permanecendo depois em repouso ao ar livre aproximadamente 24h. Pressupõe-se que desta forma se crie uma película que revestirá todo o corpo da câmara, reduzindo ou eliminado assim os efeitos da atração e repulsão electrostática das partículas. Este procedimento não foi adotado com vista a conferir características anti-estáticas a todos os dispositivos, mas sim para neutralizar o aumento do potencial electrostático dos materiais decorrente da exposição prolongada às condições ambientais e do manuseamento das câmaras. Este tipo de metodologia foi já anteriormente adotada e os seus efeitos estudados [85].

#### **3.4.2 Secagem do material experimental**

Antes da realização de qualquer teste experimental, todos os recursos físicos empregues foram corretamente lavados, de forma a que não houvesse interferências nos ensaios posteriores. A correta implementação deste tipo de procedimento reduz substancialmente o erro associado às determinações experimentais. Dependendo do material em questão, utilizaram-se diferentes métodos de limpeza e secagem:

1. Actuadores plásticos do pMDI foram lavados com uma solução aquosa contendo detergente aniónico e depois enxaguados com água da rede de abastecimento pública. A secagem destes componentes foi feita ao ar livre;
2. Materiais metálicos (como o porta-filtros ou os estágios do MSLI) foram lavados também com a mesma solução aquosa e de detergente aniónico, enxaguadas com água corrente e, finalmente, lavados com água destilada. A secagem dos componentes metálicos foi feita numa estufa a cerca de 120 °C, sendo armazenados quando completamente secos;

3. Material de vidro (como balões volumétricos, goblés ou funis) foram também lavados com a solução aquosa e detergente aniônico, enxaguados com água da rede pública e passados por água destilada. No caso dos balões volumétricos não se aplicou a solução com detergente. A secagem fez-se na estufa, também a uma temperatura de aproximadamente 120 °C. Quando totalmente seco, o material foi armazenado para posterior reutilização;
4. Materiais de borracha (como vedantes ou adaptadores): estes materiais passaram primeiro pela solução com detergente aniônico, posteriormente enxaguados com água da rede pública e por fim lavados com água destilada. A sua secagem realizou-se à temperatura ambiente.

Conforme descrito, algum do material concluiu o processo de secagem a temperaturas consideravelmente superiores à ambiente. Procedeu-se à reutilização dos materiais da instalação experimental quando a temperatura dos componentes não impediu o seu manuseamento.

### **3.4.3 Filtros de partículas**

A seleção do filtro de partículas é de elevada importância para a correta extração de resultados experimentais, uma vez que este tem que respeitar alguns requisitos, tais como não induzir perdas de carga significativas e a fragmentação das fibras que o constituem não interferir com as leituras de absorvância. Desta forma, foi utilizado um tipo de filtro MN 619 (Macherey-Nagel<sup>®</sup>) com 60 mm de diâmetro para todos tipos de ensaios, à exceção dos testes com a câmara de alta velocidade. Para este último tipo de ensaios usou-se o tipo de filtro MN 617 (Macherey-Nagel<sup>®</sup>). De referir ainda que, para os ensaios de MSLI, foram usados filtros do tipo MN 619, contudo de diâmetro mínimo de 80 mm devido à elevada área de secção do porta-filtros deste dispositivo.

O filtro de partículas constitui, no caso do MSLI, o último estágio de recolha de massa, onde serão captadas as partículas de menores dimensões, ao passo que nos restantes testes a quantidade de fármaco dele recolhida representa a fração mássica emitida pelas câmaras de expansão.

Para além do que foi já descrito, o filtro tem ainda a importante função de impedir a passagem de partículas sólidas para o interior da bomba de vácuo, promovendo assim

a boa utilização dos recursos materiais. Na figura 3.1 é possível observar um filtro de papel colocado no interior de um porta-filtros numa fase anterior à montagem completa da instalação experimental.

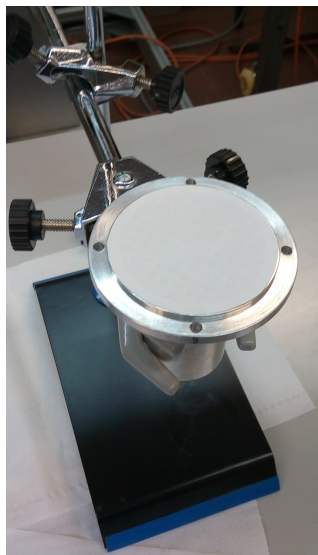


Figura 3.1. Filtro de papel MN 619 (Macherey-Nagel<sup>®</sup>) posicionado num porta-filtros, antes da montagem completa da instalação experimental.

### 3.4.4 Quantificação de massa de salbutamol

O principal objetivo dos ensaios é quantificar a massa de fármaco recolhida, quer na sua totalidade, quer nos diferentes estágios da instalação experimental. Para tal recorreu-se a técnicas de análise por espectrofotometria na gama de ultravioleta a visível (UV-VIS). Esta técnica é comumente utilizada por vários autores em diferentes estudos [38,83,98,100,101], porém, há também conhecimento da utilização de outras técnicas de medição, nomeadamente o HPLC (*High-performance liquid chromatography*) [97,102].

O instrumento de espectrofotometria usado neste estudo foi o UV-2401 PC (Shimadzu<sup>®</sup>) que permite a leitura de valores de absorvância (ou densidade ótica) para diferentes soluções a um determinado comprimento de onda ( $\lambda$ ). O método de aquisição dos valores de absorvância foi realizado através da diferença entre a solução padrão, ou referência, neste estudo NaOH 0.01 M, e a solução a ser analisada, ou amostra. Quanto mais salbutamol estiver presente na amostra, maior será a sua absorvância, sendo que esta será nula para a solução padrão.

Finlay e Zuberbuhler realizaram diversos estudos nos quais utilizaram salbutamol em NaOH 0.01 M e procederam à leitura da absorvância a 244 nm [38,71,99]. No entanto, neste estudo efetuaram-se vários varrimentos, abrangendo a gama de 205 a 350 nm, de 5 soluções com diferentes concentrações de salbutamol para verificar se de facto 244 nm correspondia a um pico de absorvância do salbutamol em NaOH 0.01 M (figura 3.2).

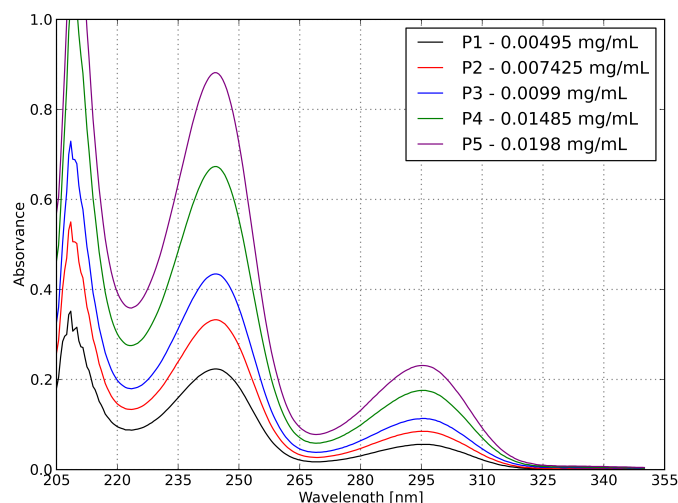


Figura 3.2. Análise de espectrofotometria de 5 soluções (P1, P2, P3, P4 e P5) com diferentes concentrações de salbutamol, para uma gama de  $205 < \lambda < 350$  nm.

Para se determinar a concentração de uma determinada solução através da sua absorvância, é necessário definir primeiro uma curva de calibração. A construção de uma curva de calibração implica a leitura da absorvância de amostras com concentrações predefinidas de um composto, de forma a que se possa estabelecer uma correlação entre a concentração do composto e a respetiva densidade ótica.

Neste estudo foi construída uma curva de calibração para o salbutamol. Pressupondo que cada atuação do pMDI liberta 0.1 mg de salbutamol, foram efetuados 30 disparos deste para um balão com 150 mL de NaOH 0.01 M para obter uma solução (solução-mãe) com uma concentração de 0.02 mg/mL. A partir desta solução procedeu-se a 4 diluições por forma a obter novas soluções de concentrações diferentes e consecutivamente mais diluídas. A curva de calibração obtida pode ser consultada no capítulo 4 desta dissertação.

Através da absorvância é possível determinar, ainda que indiretamente, a quantidade de massa de salbutamol obtida em cada estágio da instalação experimental. Uma vez

que um dado valor de absorvância corresponde a um valor de concentração,  $c_i$  [mg/mL], e sabendo o volume correspondente da solução,  $V_i$  [mL], é possível determinar a quantidade de massa de salbutamol (Equação 3.1).

$$m_i = c_i V_i \quad (3.1)$$

### 3.5 Avaliação da massa de fármaco emitida por cada disparo do pMDI

Neste tipo de avaliação experimental pretendeu-se determinar a quantidade total de salbutamol emitido por cada disparo do pMDI, assim como a variação desta quantidade com a repetição de várias atuações.

De acordo com as informações do fabricante do modelo utilizado (GSK<sup>®</sup>), cada pluma de *spray* transporta cerca de 100 µg de salbutamol. Considerou-se pertinente verificar este valor, quer para aferir se o método de recolha de fármaco adotado era eficaz, quer para apurar eventuais desvios ao valor tabelado.

No total, 7 pMDIs diferentes foram avaliados com o intuito de verificar qual o desvio de cada um face ao valor de emissão de fármaco tabelado. Foram também efetuadas medições para aferir a variação da dose emitida em função do crescente número de disparos. Os dados relativos a estes testes estão expostos na secção seguinte desta dissertação.

Este tipo de avaliação é importante para posteriores resultados, uma vez que são parâmetros de apoio para a crítica dos valores recolhidos e respetivos erros.

### 3.6 Interferências na medição de absorvância

Após estabelecida a curva de calibração que serve como base para a transposição dos valores de absorvância de uma amostra para valores de massa coletada por estágio, é necessário verificar se há alguma influência na densidade ótica das soluções por parte dos diferentes elementos da instalação experimental.

A eventual contabilização de valores de absorvância associados aos componentes levaria a uma leitura incorreta dos valores mássicos que se pretendem atingir. Neste caso, a interferência poderia causar um incremento ou diminuição das grandezas registadas, aumentando assim o erro experimental.

No Capítulo seguinte é apresentada uma tabela com a absorvância dos elementos avaliados isoladamente. A validação da utilização dos mesmos dá-se se o respetivo valor for próximo de 0 para um comprimento de onda de 244 nm.

### 3.7 Rotâmetro

Alguns dos ensaios anteriormente mencionados implicam a manipulação de caudais de ar. Para a medição e regulação do fluxo de ar que circula pela instalação experimental, foi necessário utilizar um rotâmetro. Este será o aparelho que permite medir o volume do fluido gasoso movimentado por unidade de tempo.

O equipamento utilizado pode ser observado na figura 3.3.



Figura 3.3. Rotâmetro utilizado para medir o caudal de ar movimentado na instalação experimental.

Uma vez consultadas as características disponibilizadas pelo fabricante, estabeleceu-se uma relação entre os valores requeridos para os ensaios experimentais e aqueles para os quais o aparelho está calibrado.

Tendo isto em consideração, foi necessário transpor os valores de caudal registado pelo fabricante (ver tabela 3.2) a condições específicas para as desejadas.



Tabela 3.2. Condições de referência de calibração do rotâmetro e condições nas quais decorreu a atividade experimental

	<b>Condições de Referência</b>	<b>Condições Reais</b>
Temperatura	$T_N = 293 \text{ K}$	$T = 293 \text{ K}$
Pressão	$P_N = 1.97 \text{ atm}$	$P = 1.00 \text{ atm}$
Massa Volúmica do ar	$\rho_N = 1.21 \text{ kg/m}^3$	$\rho = 1.21 \text{ kg/m}^3$
Viscosidade do ar	$\mu_N = 1.82 \times 10^{-5} \text{ Pa} \cdot \text{s}$	$\mu = 1.82 \times 10^{-5} \text{ Pa} \cdot \text{s}$
Caudal	$Q_N = 124 \text{ L/min}$	$Q = 88.26 \text{ L/min}$

O processo de calibração para as condições experimentais requeridas é apresentado no Capítulo 4, onde se podem consultar as equações empregues na transposição dos valores do fabricante para aquelas desejadas.

### **3.8 Instalações experimentais e procedimentos**

Dependendo do tipo de ensaio, a configuração da instalação experimental varia, mantendo-se apenas alguns elementos que são transversais a todos os testes. Em seguida, serão enunciados e caracterizados os elementos que compõem a instalação experimental de cada tipo de ensaio efetuado.

#### **3.8.1 Ensaio Full-Dose**

O ensaio *Full-Dose* é uma das formas de avaliar a eficiência do tratamento com câmaras de expansão, uma vez que permite determinar quais dos dispositivos testados retêm a maior quantidade de fármaco e, conseqüentemente, apresentam menor eficiência. Apesar dos resultados obtidos através destes ensaios não incluírem informação relativa à distribuição do MMAD e GSD das partículas, a sua realização permite saber qual das câmaras garante uma maior entrega de fármaco ao organismo humano.

Tendo em conta que foram utilizados diferentes tipos de câmaras, incluindo anti-estáticas, anti-microbianas, policarbonato, considerou-se pertinente analisar de que forma as suas características têm impacto no respetivo desempenho.

Considerando os diferentes perfis respiratórios de um ser humano, foram selecionados 3 caudais distintos para a realização dos ensaios: 15, 26 e 40 L/min. Os testes com o valor de caudal intermédio de 26 L/min foram os primeiros a ser executados. Seguidamente, selecionaram-se 3 das câmaras de expansão que registaram melhores resultados, sendo então estas submetidas aos testes a 15 e 40 L/min.

Os valores selecionados para os caudais aplicados vão de encontro àqueles referidos por alguns autores como sendo os de referência para algumas faixas etárias. Por exemplo, Finlay [40] aponta 13 L/min ( $\approx$  15 L/min) como o valor médio de fluxo inspiratório para uma criança de 8 anos; o intervalo entre 15 e 40 L/min também se enquadra nas conclusões Pedersen [46], que afirma que a maioria das crianças com 4 anos de idade consegue atingir fluxos inspiratórios compreendidos entre 14 e 36 L/min durante episódios de broncoconstrição.

### i) Instalação experimental e condições operatórias:

Os componentes integrantes da instalação experimental e a respectiva associação estão representados na figura 3.4.

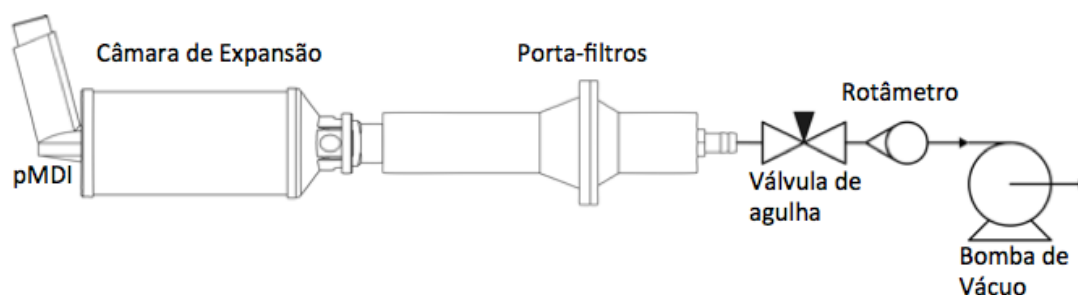


Figura 3.4. Composição da instalação experimental para realização dos ensaios *Full-Dose*.

Para reproduzir os efeitos do fluxo inspiratório, foi necessário proceder à seleção de uma bomba de vácuo que permitisse atingir caudais de sucção idênticos àqueles gerados por um ser humano. O modelo GS6 do fabricante *General Europe Vacuum* (GEV) foi o equipamento escolhido para integrar a instalação experimental. A regulação da passagem do ar através de uma válvula de agulha permitiu atingir diferentes fluxos de ar, podendo assim realizar-se testes a diferentes caudais. O

aparelho em questão está exposto na figura 3.5, e a sua curva característica pode ser consultada em Anexos.



Figura 3.5. Bomba de vácuo GS6 da *General Europe Vacuum*.

### ii) Procedimentos:

Durante a realização dos testes *Full-Dose*, alguns procedimentos foram padronizados tendo em vista a igualdade de circunstâncias segundo as quais os dispositivos foram avaliados. Desta forma, cada ensaio implicou os seguintes procedimentos:

1. Ligar a bomba de vácuo a um fonte de corrente trifásica e iniciar a sucção;
2. Regular o caudal com recurso à válvula de agulha até que o valor indicado no rotâmetro seja o desejado;
3. 2 disparos do atuador original do pMDI para a atmosfera;
4. 20 disparos do atuador de serviço do pMDI para a câmara de expansão;
5. Agitar o pMDI durante 5 segundos entre disparos;
6. 30 segundos de funcionamento da bomba após ultima atuação do pMDI;
7. Desligar a bomba de vácuo.

Os procedimentos enunciados acima visam a redução de erros associados às medições. Mais concretamente, as atuações prévias do dispositivo e a sua agitação permitem a homogeneização do conteúdo da pluma de *spray*, contornando o fenómeno da estratificação da fase líquida do pMDI [29]. Os 20 disparos do pMDI foram realizados de forma a garantir que a massa de fármaco retida em cada estágio seria adequada para que a concentração das soluções obtidas não fosse nem excessiva

nem escassa. Por fim, os 30 segundos de sucção livre da bomba permitiram recolher as partículas de fármaco ainda em suspensão no interior da câmara de expansão.

Após a realização de um replicado deste tipo de testes foi necessário lavar cada um dos 4 estágios considerados (atuador do pMDI, VHC, porta-filtro e filtro) com solvente, conforme descrito anteriormente na secção 3.4.1. Devido às diferentes frações mássicas presentes em cada um destes componentes e mesmo ao tamanho de cada um, mediante o estágio, utilizaram-se balões de diferentes volumes, tal como se pode observar nos dados da tabela 3.3.

Tabela 3.3. Volume dos balões volumétricos utilizados para a criação de soluções dos 4 estágios diferentes

<b>Estágio</b>	<b>Volume [mL]</b>
Atuador pMDI	25
Porta-filtros	50
Filtro	50
Câmara de Expansão	100

### 3.8.2 Ensaio a Fluxo Variável

A respiração humana é composta por dois ciclos distintos e consecutivos de inspiração e expiração. Visto que os anteriores testes contemplavam apenas o efeito da inspiração no desempenho dos dispositivos, revelou-se necessária a introdução de um ensaio que reproduzisse ambos os ciclos.

Face aos testes a fluxo constante, destaca-se agora a intermitência da sucção de ar do interior da câmara e a injeção de ar periódica no bucal da mesma (reproduzindo a expiração humana). A movimentação do ar em ambos os sentidos é feita seguindo a curva de deslocação do ar em função do tempo, apresentada na figura 3.6. (Adaptado de [103])

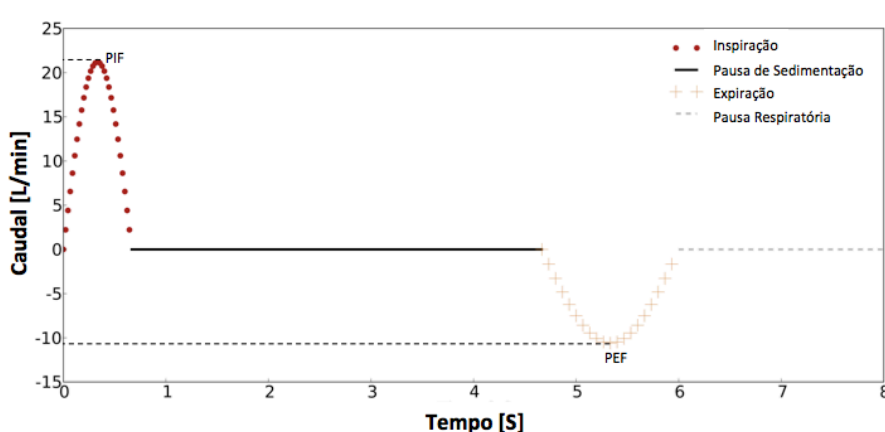


Figura 3.6. Valor do caudal de ar movimentado em função do tempo pela instalação durante os ensaios de fluxo variável.

i) Instalação experimental e condições operatórias:

A reprodução da curva de caudal apresentada na figura 3.6 é feita com recurso a um atuador linear que opera como seguidor de uma came de perfil fechado, por sua vez movimentada por um motor elétrico. Para este par de mecanismos adotou-se a designação de *Breathing Machine* e o conjunto pode ser observado na figura 3.7 e está esquematicamente exposto na figura 3.8.

Este tipo de instalação surge como uma adaptação de outras utilizadas em estudos anteriores [99,103,104].

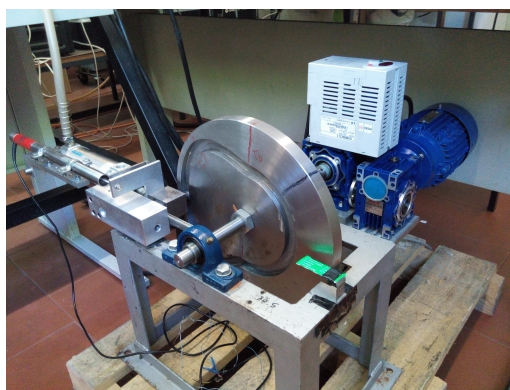


Figura 3.7. Motor elétrico, came de perfil fechado e actuador pneumático (*Breathing Machine*).

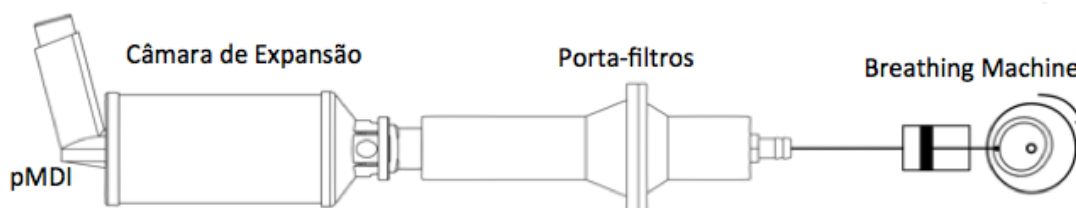


Figura 3.8. Composição da instalação experimental para realização dos ensaios de fluxo variável.

Este equipamento foi dimensionado para que se respeitem os 4 momentos distintos do ciclo respiratório e para atingir picos de fluxo inspiratório (PIF) e expiratório (PEF) de cerca de 22 e 11 L/min, respetivamente.

A integração tanto da curva correspondente à inspiração, como da curva correspondente à da expiração, permite determinar o volume de ar deslocado em cada ciclo ( $V_T$ ). Sabendo que o pico da função sinusoidal é próximo de 22 L/min (366.67 mL/s), e que o tempo correspondente ao período de inspiração é de 0.7 segundos, o valor de  $V_T$  é obtido através de integração.

$$V_T = \int_0^{0.7} 366.67 \text{sen} \left( \frac{\pi}{0.7} x \right) dx = 163.4 \text{ mL} \quad (3.2)$$

A expressão matemática anterior permite concluir que, por cada ciclo completo do sistema, é simulada a inspiração de cerca de 163.4 mL, assim como a posterior expiração da mesma quantidade de ar.

Um ciclo completo deste sistema corresponde a uma rotação de 360° da came, sendo que o tempo necessário para cada um dos 4 momentos apontados são:

$$\text{ciclo, 8s} \rightarrow \begin{cases} \text{inspiração: 0.7s} \\ \text{pausa de sedimentação: 4s} \\ \text{expiração: 1.3s} \\ \text{pausa respiratória: 2s} \end{cases}$$

Estas características do ciclo da came implicam que a mesma tem uma velocidade angular de 45 °/s e, independentemente desta velocidade de rotação, o PIF e o PEF mantêm-se inalterados, variando apenas o intervalo de tempo reservado para cada um dos 4 momentos acima mencionados.

## ii) Procedimentos:

Tal como os ensaios a caudal constante, também os testes com fluxo variável implicam a imposição de uma série sequencial de instruções com vista à obtenção de resultados homogéneos entre as repetições de um ensaio em particular.

Neste caso, a fonte de sucção e injeção de ar é o cilindro pneumático e, conseqüentemente, o volume de ar movimentado por cada actuação do mecanismo é constante. Assim sendo, regular a velocidade da came para 45 °/s (para um ciclo de 8 segundos) é a única regulação necessária para este ensaio.

Assim, será necessário:

1. Ligar o motor elétrico para iniciar o funcionamento da *Breathing Machine*;

2. 2 disparos do atuador original do pMDI para a atmosfera;
3. 20 disparos do atuador de serviço do pMDI para a câmara de expansão;
4. Os disparos do pMDI são efetuados no momento em que se dá o recuo do atuador pneumático;
5. Agitar o pMDI entre cada disparo (cerca de 6 segundos);
6. No final do último disparo, desligar a *Breathing Machine* na posição de avanço do pistão;
7. Desligar o motor elétrico.

Da mesma forma que nos ensaios Full-Dose, também aqui se realizam 20 disparos do pMDI para garantir uma concentração adequada das soluções coletadas. É importante referir que a atuação do pMDI é feita aquando do início do movimento de recuo do pistão, uma vez que isto significa que se está a reproduzir uma situação de sincronização entre respiração e atuação. Outros estudos [96] avaliaram já experimentalmente o efeito que o desfasamento entre estes momentos tem na eficiência das câmaras de expansão.

Os balões volumétricos utilizados para recolher as soluções geradas pela lavagem dos estágios são em mesmo número e de iguais características àqueles usados nos ensaios Full-Dose, isto porque os componentes utilizados na instalação são os mesmos.

### 3.8.3 Ensaios com o MSLI

Os ensaios anteriores permitem determinar qual dos dispositivos testados garante uma maior entrega de fármaco ao paciente e, por oposição, saber qual o que retém maior fração de partículas no seu interior.

O recurso a um *liquid impinger* permite avaliar o tamanho das partículas de fármaco que são disponibilizadas ao paciente pela câmara de expansão. O processo de determinação da eficiência de um dispositivo é mais significativo quando feito com recurso a um MSLI (*multi-stage liquid impinger*) ou a um impactor em cascata.

Os resultados derivados destes ensaios podem revelar que uma câmara que obteve bons registos nos dois anteriores testes, pode não ser na verdade o produto mais eficiente. Por outras palavras, uma determinada câmara de expansão pode emitir uma elevada fração de fármaco para o organismo do paciente, sem que no entanto as partículas tenham dimensões adequadas para contribuir para o tratamento. Apesar do

processo ser mais complexo, os resultados obtidos com o MSLI permitem avaliar qual a fração respirável de entre a dose de fármaco emitida pela câmara de expansão.

### i) Instalação experimental e condições operatórias:

A instalação experimental na qual se insere o MSLI recorre à mesma bomba de vácuo utilizada nos testes Full-Dose para reproduzir um caudal de sucção constante de cerca de 30 L/min.

O *liquid impinger* que foi utilizado possuía inicialmente 3 estágios, tendo sido incrementado um quarto antes do início dos ensaios experimentais, para que assim se obtenham resultados mais fiáveis.

Neste caso, o MSLI tem tanto a função de recolha de massa em cada um dos seus andares, como a de albergar o filtro de papel na sua parte inferior (considerada um quinto estágio).

Na figura 3.9 é possível observar um esquema da instalação experimental em questão.

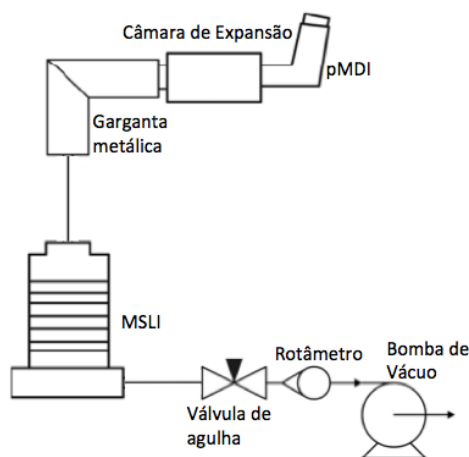


Figura 3.9. Composição da instalação experimental para realização dos ensaios com o MSLI.

Face à outra instalação experimental que também utiliza uma fonte contínua de sucção de ar, note-se neste caso a incrementação de uma garganta metálica (fabricada de acordo com as especificações das farmacopeias europeia e americana e designada por *USP Throat*). Esta é fabricada em alumínio e faz um ângulo reto no seu interior e, neste caso, é utilizada para fazer a ligação entre a câmara de expansão e o MSLI.

Dada a complexidade destes ensaios e a gama de caudais segundo a qual se podem fazer medições com este equipamento ( $30 \leq Q \leq 100$  L/min, conforme anunciado no manual de instruções do MSLI), apenas foram efetuados testes a 30 L/min, não



abrangendo apenas 3 das 8 câmaras disponíveis para avaliação (SpaceChamber Plus<sup>®</sup>, Compact SpaceChamber Plus<sup>®</sup> e OptiChamber Diamond<sup>®</sup>).

A determinação do tamanho das partículas emitidas é feita em função do *cut-off diameter* associado a cada um dos estágios do aparelho, dependendo os valores do caudal utilizado na atividade experimental. A determinação dos *cut-off-diameters* para cada um dos andares do MSLI é apresentada na próxima secção deste trabalho.

### ii) Procedimentos:

Tal como o processo de extração de resultados destes tipo de ensaios, também o protocolo experimental é mais complexo e exigente do que o anterior.

Neste caso, é necessário seguir os seguintes passos:

1. Após a montagem de todos os andares do MSLI, é necessário introduzir em cada um deles 20 mL de solvente, com recurso a uma pipeta;
2. Ligar a bomba de vácuo a um fonte de corrente trifásica e iniciar a sucção;
3. Regular o caudal com recurso à válvula de agulha até que o valor indicado no rotâmetro seja o desejado;
4. 2 disparos do atuador original do pMDI para a atmosfera;
5. 40 disparos do atuador de serviço do pMDI para a câmara de expansão;
6. Agitar o pMDI durante 5 segundos entre disparos;
7. 30 segundos de funcionamento da bomba após ultima atuação do pMDI;
8. Desligar a bomba de vácuo;
9. Com uma pipeta, recolher os 20 mL da solução retida em cada um dos andares do aparelho.

Uma vez que o número de estágios a analisar neste tipo de ensaios duplica face aos anteriores, é necessário introduzir mais massa em cada ensaio. Assim, utilizando o MSLI são necessários 40 disparos do pMDI para que as soluções recolhidas tenham uma concentração adequada para as leituras no espectrofotómetro.

Uma vez que o número de estágios aumenta, também o número de balões volumétricos a utilizar será maior. Na tabela 3.4 estão presentes os volumes dos 8 recipientes necessários, assim como o estágio da instalação a que estão associados.

Tabela 3.4. Volume dos balões volumétricos utilizados para a criação de soluções dos 8 estágios diferentes

<b>Estágio</b>	<b>Volume [mL]</b>
Estágio MSLI 1	20
Estágio MSLI 2	20
Estágio MSLI 3	20
Estágio MSLI 4	20
Atuador pMDI	25
Porta-filtros	50
Filtro	50
Câmara de Expansão	100

### 3.8.4 Ensaios com a Câmara de Alta Velocidade

Uma vez que uma pluma de *spray* ejetada por um pMDI é perceptível a olho nu apenas durante umas frações de segundo, o interesse relativamente ao comportamento da nuvem de partículas dentro de uma câmara de expansão motivou os ensaios com a câmara de alta velocidade.

Os testes foram realizados no sentido de analisar o desenvolvimento da morfologia da pluma de *spray* em dispositivos de diferentes formatos ao longo do tempo.

#### i) Composição da instalação:

O elemento principal da instalação experimental utilizada para estes ensaios é a câmara de alta velocidade (Photron apx-rs). Juntamente com este dispositivo, foram utilizados dois holofotes de elevada potência (1 kW) de maneira a que as imagens captadas tivessem a melhor qualidade possível. Na figura 3.10 é possível observar um esquema relativo à composição da referida instalação experimental.

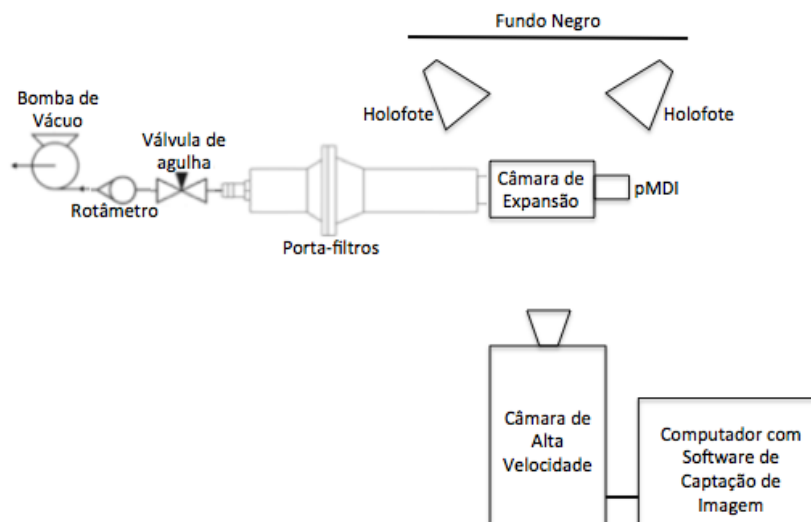


Figura 3.10. Composição da instalação experimental para realização dos ensaios com a câmara de alta velocidade.

Conforme se pode observar na figura 3.10, a posição da câmara de expansão relativamente à câmara de alta velocidade e aos holofotes é importante. De forma a garantir uma fixação destes dispositivos, utilizaram-se tripés para os os holofotes e uma garra para permitir a elevação da VHC face ao plano onde estavam colocadas a câmara de alta velocidade e o computador.

Nos ensaios realizados com a câmara de alta velocidade foram avaliados 3 dispositivos diferentes: SpaceChamber Plus<sup>®</sup>, Compact SpaceChamber Plus<sup>®</sup> e A2A Spacer<sup>®</sup>. Todos estes foram testados sem caudal de sucção, a 30 e a 60 L/min.

Tendo em conta que para este tipo de testes é recomendável a utilização de materiais com boa transparência, os 3 modelos apresentam-se como os mais adequados. A par disto, a comparação dos resultados obtidos para a SpaceChamber Plus<sup>®</sup> e Compact SpaceChamber Plus<sup>®</sup> permite alcançar uma melhor percepção de como se desenvolve uma pluma de *spray* no interior de uma câmara de expansão em função de diferentes dimensões.

Apesar do equipamento utilizado nos ensaios não ser o mais adequado para a obtenção de resultados com qualidade (ambiente envolvente não favorecia condições de exposição luminosa, superfície dos dispositivos refletiam a luz dos holofotes), os registos destes testes permitem obter algumas conclusões, apresentadas na secção dos resultados.

### ii) Procedimentos:

Tal como nos anteriores ensaios, também neste caso as câmaras de expansão passam pelo processo de lavagem na solução aquosa de detergente aniónico. Depois de estarem secas, como indicado no mesmo protocolo, cerca de 1/3 da superfície interior dos dispositivos é revestida com fita isoladora de cor preta. Posteriormente, a câmara de expansão a ser avaliada é fixada por intermédio de uma garra e colocada em frente à objetiva da câmara de alta velocidade.

Estando a instalação preparada, é necessário seguir os seguintes procedimentos:

1. Ligar a bomba de vácuo a um fonte de corrente trifásica e iniciar a sucção, excetuado o caso em que o ensaio é realizado com ausência de caudal de sucção;
2. Regular o caudal com recurso à válvula de agulha até que o valor indicado no rotâmetro seja o desejado, excetuado o caso em que o ensaio é realizado com ausência de caudal de sucção;
3. No *software*, definir velocidade de aquisição de imagem para 3000 FPS;
4. Regular o foco da imagem de forma a que a região interior da câmara apareça de forma nítida na pré-visualização;
5. Preparar a câmara para iniciar captação de imagem, clicando no botão “*Record*”;
6. 2 disparos do atuador original do pMDI para a atmosfera;
7. Iniciar a gravação, clicando no botão “*Trigger in*” e, após um intervalo de tempo menor do que um segundo, efetuar um disparo do pMDI;
8. Definir o intervalo temporal de interesse captado e guardar a informação no disco do computador.

# CAPÍTULO 4

---

*RESULTADOS E DISCUSSÃO*



## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Condições experimentais

A atividade experimental estendeu-se a uma série de dispositivos, havendo condições de teste a que apenas alguns foram sujeitos.

A tabela 4.1 é representativa da matriz de ensaios efetuados e permite a identificação de quantos testes de cada tipo foram realizados a determinado dispositivo.

Tabela 4.1. Matriz dos ensaios experimentais realizados.

		Vortex®	AeroChamber Plus®	OptiChamber Diamond®	Volumatic®	SpaceChamber Plus®	Compact SpaceChamber Plus®	NebuChamber®	AZA Spacer®
Categoria		Anti-estáticas			Policarbonato			Metálica	Anti-microbiana
Full-Dose	15	5	5	-	-	5	-	-	-
	26	4	5	4	6	6	5	6	8
	40	4	3	-	-	6	-	-	-
Fluxo Variável		5	3	6	5	4	5	4	5
MSLI		3	1	1	-	-	-	-	-
Câmara de Alta Velocidade	Sem Fluxo	-	-	-	-	2	2	-	2
	30	-	-	-	-	2	2	-	2
	60	-	-	-	-	2	2	-	2
<b>TOTAL</b>									<b>132</b>

## 4.2 Calibração dos instrumentos

De forma a garantir o cumprimento das condições experimentais estipuladas anteriormente, foi necessário calibrar alguns instrumentos, avaliar e selecionar alguns componentes.

### 4.2.1 Curva de calibração de absorvância

De acordo com o que foi definido na secção anterior, foi necessário construir uma curva de calibração que permitisse relacionar os valores de absorvância obtidos na análise de espectrofotometria com a massa correspondente a cada estágio da instalação experimental.

A curva de calibração é apresentada na figura 4.1 e a informação relativa às soluções criadas para a sua obtenção está contida na tabela 4.2.

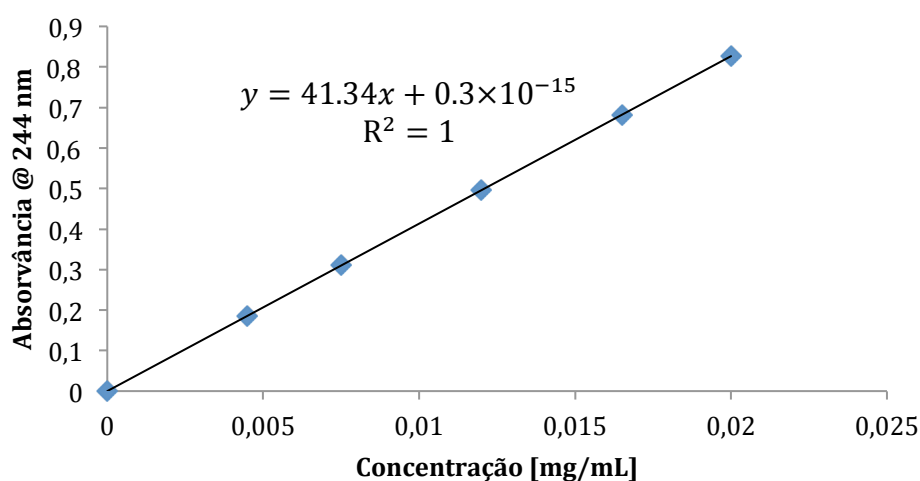


Figura 4.1. Curva de calibração referente à absorvância do salbutamol em NaOH 0.01 M, para  $\lambda=244$  nm.

Tabela 4.2. Soluções utilizadas para a construção da curva de calibração.

Solução	Diluição	Concentração [mg/mL]	Absorvância	Volume da Solução [mL]
P0	-	0	0	-
P1	4.444	0.0045	0.1860	25
P2	2.667	0.0075	0.3100	25
P3	1.667	0.0120	0.4961	20
P4	1.212	0.0165	0.6821	10
Solução-mãe	1.000	0.0200	0.8268	150



#### 4.2.2 Filtros

A seleção do filtro de partículas implica algumas considerações já referidas, nomeadamente a perda de carga induzida e o seu impacto no caudal máximo movimentado e a desagregação das suas fibras, o que causará interferência nos valores de absorvância medidos.

Na tabela 4.3 estão expostos todos os filtros avaliados, assim como a absorvância registada para cada um deles e o caudal máximo de ar que é possível movimentar.

Tabela 4.3. Características dos diferentes filtros. ✓ condição que se verifica; × condição que não se verifica; - condição não determinada.

Filtro	Absorvância @ 244 nm	Massa por disparo [µg]	Caudal [L/min]				
			15	30	40	60	Máx
MN 619	0.017	1.09	✓	✓	✓	×	-
MN 617	0.080	1.14	✓	✓	✓	✓	-
GF	0.198	-	-	-	-	-	-
GF 6	0.152	-	-	-	-	-	-
GE 934 AM	-	-	✓	✓	✓	✓	79.5
GF 8	0.053	-	-	-	-	-	-
GE/GF 6	0.065	-	✓	✓	✓	✓	74.2
1674	0.520	1.17	-	-	-	-	-

Por permitir a realização de ensaios a 40 L/min e ser o filtro que menor absorvância regista para  $\lambda=244$  nm, o filtro MN 619 foi seleccionado para realizar todos os testes experimentais, exceptuando os ensaios com a câmara de alta velocidade, nos quais foi utilizado o modelo MN 617 para permitir atingir um caudal de 60 L/min.

### 4.2.3 Absorvância dos componentes

Considerando a possibilidade de haver interferência nos valores da absorvância das soluções de cada estágio, foi necessário avaliar a absorvância isolada de determinados componentes da instalação experimental. Para tal, lavaram-se os respetivos elementos com solvente e, através da análise por espectrofotometria, obtiveram-se os valores expostos na tabela 4.4.

Tabela 4.4. Absorvância @ 244 nm de diferentes elementos que compõe as instalações experimentais.

Componente	Absorvância @ 244 nm
O-Ring	0.105
Adaptador plástico	-0.001
Porta-filtros	0.008
Vedante MSLI	0.031
Estágios MSLI	0.012

Os vedantes da instalação (O-Ring) registaram os maiores valores de absorvância, sendo estes, ainda assim, pouco significativos e difíceis de mitigar.

### 4.2.4 Avaliação da dose emitida pelo pMDI

As informações do fabricante do modelo utilizado afirmam que cada pluma de *spray* transporta cerca de 100 µg de salbutamol. No entanto, este valor foi verificado, quer para aferir se o método de recolha de fármaco adotado é eficaz, quer para apurar eventuais desvios ao valor tabelado.

Foram efetuados 10 disparos de 7 atuadores diferentes e os valores da massa de salbutamol recolhida estão presentes no gráfico da figura 4.2; posteriormente, avaliou-se a dose emitida em função do crescente número de disparos do pMDI (5, 7, 10, 15, 20 e 25 disparos, figura 4.3).

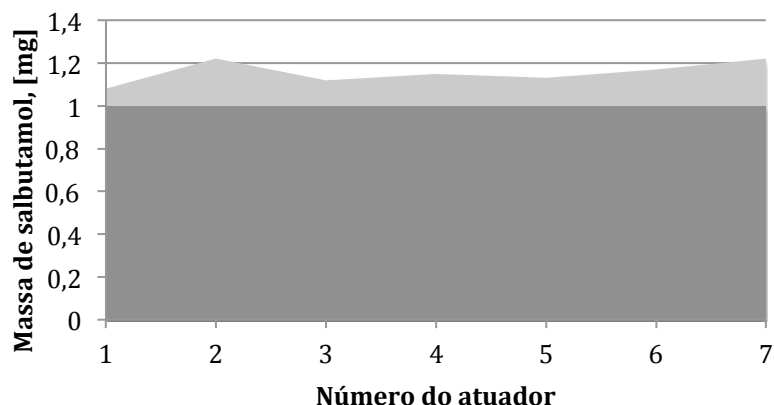


Figura 4.2. Massa total de salbutamol coletada em 10 disparos de 7 pMDIs diferentes.

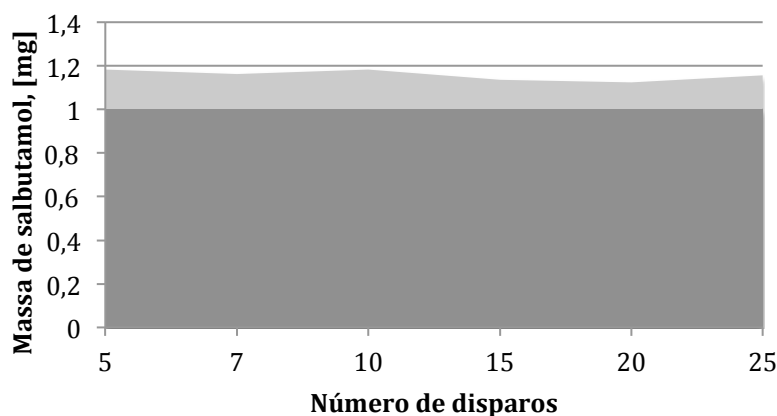


Figura 4.3. Massa total de salbutamol coletada em 5, 7, 10, 15, 20 e 25 disparos de um pMDI

Os valores obtidos demonstram que a variação da dose de fármaco emitida não é significativa quer entre os diferentes atuadores, quer após vários disparos.

#### 4.2.5 Rotâmetro

A calibração do rotâmetro é um processo importante, uma vez que a leitura do caudal aspirado pela bomba de vácuo está dependente dessa mesma calibração.

Tendo em conta as características fornecidas pelo fabricante do instrumento e as condições em que se realizam as experiências, a transposição dos valores de origem para os desejados foi feita através da equação 4.1:

$$Q = Q_N \sqrt{T_N/T} \sqrt{P/P_N} \quad (4.1)$$

e tendo em conta que a escala do rotâmetro é percentual, a equivalência para L/min é dada por:

$$Q = \frac{Q\%88.26}{100}, \quad (4.2)$$

obtendo-se assim as seguintes correspondências:

Tabela 4.5. Equivalência entre o caudal medido na escala percentual do rotâmetro e o valor volumétrico (L/min).

Caudal Volumétrico [L/min]	Valor Percentual [%]
15	17.00
26	29.46
30	33.99
40	45.32
88.26	100

### 4.3 Resultados Full-Dose

#### 4.3.1 Testes com caudal de 26 L/min

A avaliação da eficiência das câmaras de expansão contemplou 8 modelos diferentes: Vortex<sup>®</sup>, AeroChamer Plus<sup>®</sup>, OptiChamer Diamond<sup>®</sup>, Volumatic<sup>®</sup>, SpaceChamber Plus<sup>®</sup>, Compact SpaceChamber Plus<sup>®</sup>, NebuChamber<sup>®</sup> e A2A Spacer<sup>®</sup>. Esta avaliação iniciou-se pelos testes experimentais full-dose, isto é, avaliou-se quais dos modelos testados reteve a maior quantidade de fármaco no seu interior e, conseqüentemente, apresentaram menor eficiência, a fluxo constante.

Inicialmente, a avaliação da eficiência foi efectuada para um caudal constante de 26 L/min, correspondente a fluxos inspiratórios de um paciente com broncoconstrição [46].

i) Percentagem de salbutamol coletado em toda a instalação experimental:

Os resultados obtidos (figura 4.4) demonstraram que a recolha total de salbutamol foi similar para todos os modelos testados e próxima do valor total emitido pelo pMDI. Tal demonstra que o método de recolha de salbutamol foi eficaz.

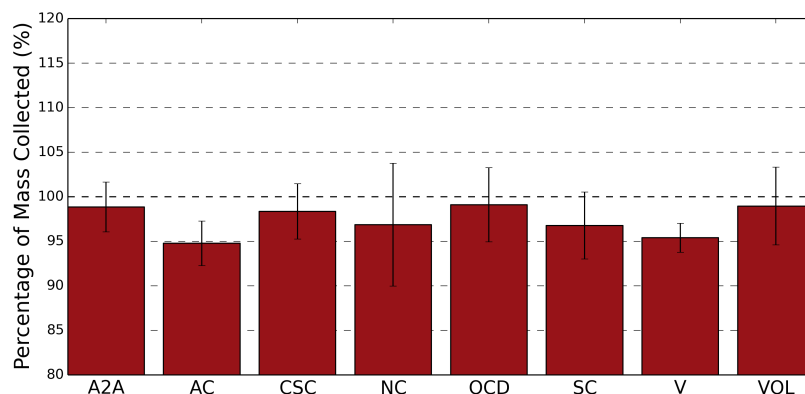


Figura 4.4. Percentagem de salbutamol recolhido em toda a instalação experimental, para 8 dispositivos diferentes, a 26 L/min.

### ii) Massa de salbutamol coletada nos diferentes estágios da instalação experimental:

Posteriormente, determinou-se a eficiência dos mesmos 8 modelos. No entanto esta avaliação foi realizada com base na recolha de salbutamol de 3 diferentes estágios da instalação experimental: actuador do pMDI, câmara de expansão e filtro de partículas. Os resultados obtidos demonstraram que a retenção de salbutamol foi variável entre os diferentes estágios da instalação experimental (figura 4.5). Os resultados apontam que a câmara de expansão foi o estágio em que se verificou maior retenção do fármaco, o que se deveu, provavelmente, ao facto de os dispositivos terem captado as partículas projetadas a maior velocidade e que, no caso de utilização isolada do pMDI, se depositariam na boca dos pacientes.

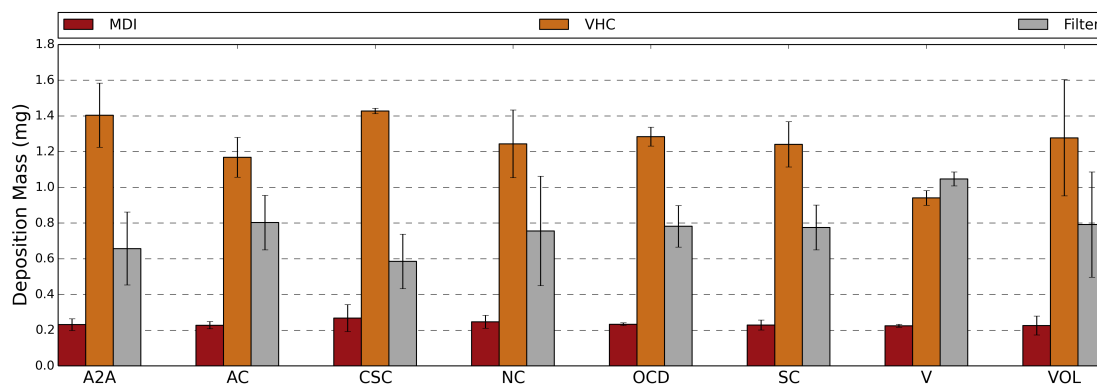


Figura 4.5. Massa (mg) de salbutamol recolhida por estágio da instalação, para 8 dispositivos diferentes, a 26 L/min.

Os resultados apresentados estão, geralmente, associados a um desvio padrão algo elevado. Isto foi consequência da má reprodutibilidade dos ensaios em questão, visto que há certas condições muito difíceis de controlar no decurso de um teste. A impossibilidade de fixação do ângulo de disparo do pMDI para o interior da câmara de expansão será uma das maiores fontes indutoras de erro nos resultados.

iii) Determinação da eficiência e dose emitida de cada um dos 8 dispositivos:

Após a validação do método de recolha de salbutamol, procedeu-se à determinação da eficiência de cada dispositivo. Para este tipo de testes, full-dose, esta foi calculada através do quociente entre a massa de fármaco emitida pela câmara (somatório das massas presentes no filtro e porta-filtros, designado por EX\_VHC) e o somatório das massas da dose emitida e retida pelo dispositivo (VHC), desprezando a fração mássica recolhida no actuador do pMDI (Equação 4.3). A eficiência de uma câmara de expansão é, portanto, o rácio entre a dose disponibilizada ao paciente e a dose retida no interior da câmara de expansão.

$$\eta_q = \frac{EX\_VHC}{VHC+EX\_VHC} \times 100\% \quad (4.3)$$

Outro conceito relevante neste estudo é a dose emitida (DE), similar à eficiência; contudo, contempla ainda a fração mássica captada no atuador do pMDI (Equação 4.4). A dose emitida por uma câmara de expansão representa então o valor percentual da fração de fármaco que atinge o organismo humano face à massa de fármaco disparada pelo pMDI. É de notar que a dose emitida de uma câmara será sempre inferior à sua eficiência.

$$DE_q = \frac{EX\_VHC}{PMDI+VHC+EX\_VHC} \times 100\% \quad (4.4)$$

Recorrendo a estes parâmetros, foi possível assim avaliar a eficiência e a dose emitida para todos os 8 modelos. Verificou-se que o modelo Vortex<sup>®</sup> foi o dispositivo mais eficiente exibindo um rendimento de 52.7% (figura 4.6). Tal significa que a fração de fármaco emitida é superior à fração retida no interior do dispositivo, não se verificando isto para os restantes modelos.

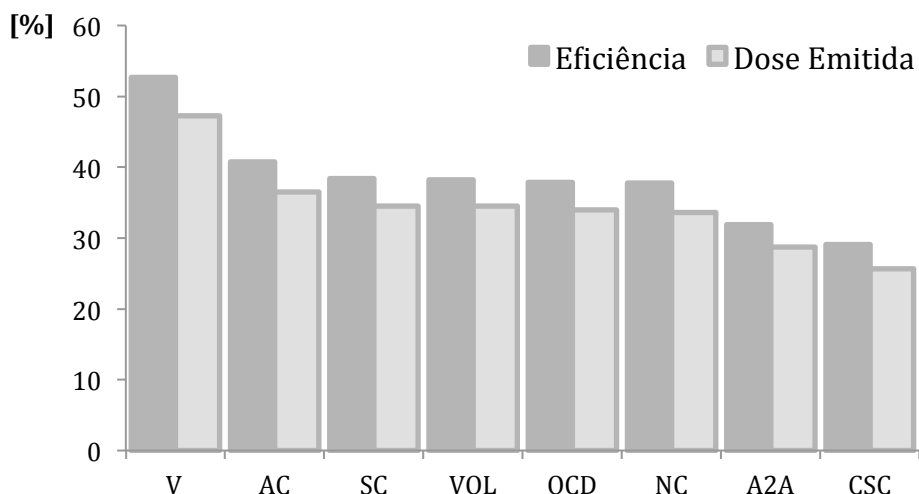


Figura 4.6. Eficiência e Dose Emitida das 8 diferentes câmaras de expansão avaliadas, a 26 L/min.

Os resultados obtidos vão de encontro a outros já presentes na literatura, os quais balizam a eficiência de uma câmara de expansão entre cerca de 55%, para dispositivos anti-estáticos e 30% para dispositivos convencionais [105,106].

Relativamente à dose emitida, verificou-se que o mesmo modelo - Vortex<sup>®</sup> - exibiu a maior dose emitida, 47.31%, significando que mais de metade do fármaco disparado pelo pMDI não alcançará o organismo humano. Este parâmetro não é tipicamente incluído neste tipo de estudos. No entanto, considerou-se relevante a sua inclusão pois permite determinar a percentagem de salbutamol entregue ao paciente, com base na dose emitida pelo pMDI.

#### iv) Avaliação da eficiência dos dispositivos em função do seu material:

Os resultados obtidos permitiram também tecer considerações relativas à eficiência dos dispositivos em função das suas características materiais. Os ensaios incluíram câmaras de expansão de 4 categorias diferentes (policarbonato, anti-estáticas, anti-microbianas e metálicas) e verificou-se que as câmaras anti-estáticas, (Vortex<sup>®</sup>, AeroChamber Plus<sup>®</sup>, OptiChamber Diamond<sup>®</sup>) foram as que registaram melhor

eficiência (figura 4.7). Este resultado corrobora anteriores estudos que obtiveram conclusões similares [16,64].

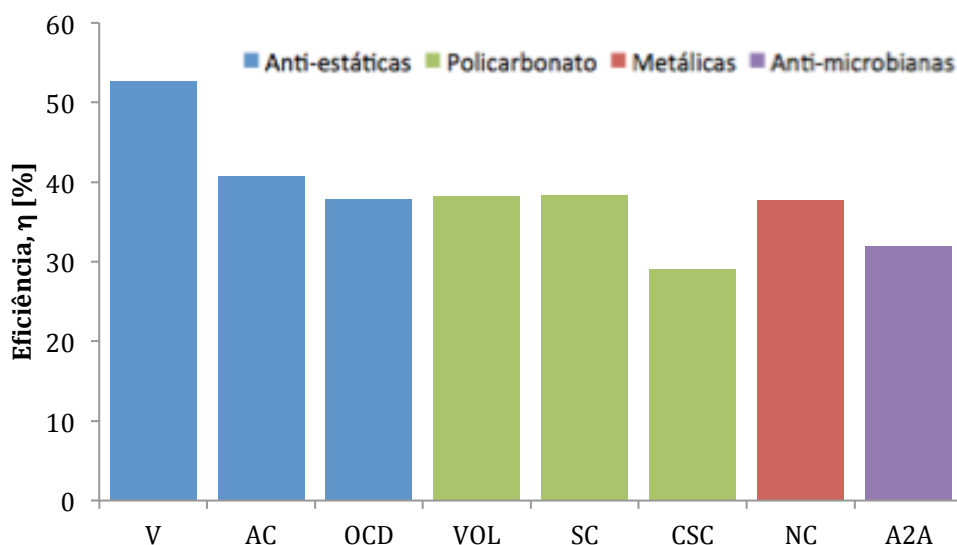


Figura 4.7. Eficiência dos dispositivos avaliados, agrupados por categorias, a 26 L/min.

No entanto, deve referir-se que dois dos dispositivos constituídos por polímero não anti-estático (Volumatic<sup>®</sup> e SpaceChamber Plus<sup>®</sup>) são muito próximos daqueles registados para duas câmaras com propriedades anti-estáticas: OptiChamber Diamond<sup>®</sup> e NebuChamber<sup>®</sup>. Tal poderá advir de os modelos Volumatic<sup>®</sup> e SpaceChamber Plus<sup>®</sup> apresentarem um volume interior superior relativamente à OptiChamber Diamond<sup>®</sup> ( $V_{OPTI\_C} = \frac{V_{SPC\_C}}{1.6} = \frac{V_{VOL}}{5.36}$ ). Relativamente ao modelo NebuChamber<sup>®</sup>, esta semelhança de eficiência pode dever-se ao facto de o conjunto pMDI+VHC não ser o mais adequado. Isto porque o encaixe do actuador na câmara de expansão foi desenhado para um modelo específico de pMDI, diferente daquele utilizado nos testes.

O facto de todas as câmaras serem submetidas a um processo de lavagem numa solução com surfactante aniónico para mitigação do potencial electrostático terá contribuído também para que os 4 resultados fossem similares.

A Compact SpaceChamber Plus<sup>®</sup> registou os piores resultados de eficiência possivelmente devido ao facto de ser uma câmara de pequeno volume e sem características anti-estáticas.



Conforme se pode concluir pela análise da tabela 4.6, o grupo de dispositivos anti-estáticos testado tem uma eficiência média superior comparativamente com os restantes grupos.

Tabela 4.6. Rendimento médio das diferentes categorias de câmaras de expansão avaliadas, a 26 L/min.

<b>Categoria</b>	<b>Número de dispositivos</b>	<b>Rendimento Médio [%]</b>
Anti-estáticas	3	43.75
Metálicas	1	37.80
Policarbonato	3	35.27
Anti-microbianas	1	31.91

Independentemente do facto de só ter sido avaliada uma câmara de expansão metálica e outra anti-microbiana, estabeleceu-se uma comparação entre o rendimento individual de ambas com a eficiência coletiva média dos produtos de categoria anti-estática e policarbonato. Conclui-se que a câmara metálica (também anti-estática) emite uma maior percentagem da dose de fármaco para o organismo humano do que a média das câmaras de policarbonato. Relativamente ao único produto anti-microbiano testado, constatou-se que tem um desempenho pior comparativamente com os do grupo de policarbonato.

Os resultados obtidos vão ao encontro daquilo que seria expectável: a retenção de partículas por atração electrostática provoca uma redução diretamente proporcional na dose de fármaco disponível para o paciente e, conseqüentemente, uma queda de eficiência do dispositivo. Este efeito é notório mesmo tendo-se adotado um protocolo de lavagem das câmaras que visa a eliminação do potencial electrostático dos materiais.

No entanto, a constatação de que uma câmara é mais eficiente apenas pelo facto de ser anti-estática não pode ser feita apenas com base nestes dados. Visto que os produtos diferem noutros parâmetros (comprimento, volume, formato, tipo de válvula), teria de se fazer uma comparação entre dispositivos idênticos, diferindo apenas no material de que são constituídos.

v) Comparação da eficiência e dose emitida entre os modelos SpaceChamber Plus<sup>®</sup> e Compact SpaceChamber Plus<sup>®</sup>:

Entre os 8 dispositivos avaliados, há dois que apresentam ótimas condições para comparação direta de resultados. Os modelos SpaceChamber Plus<sup>®</sup> e Compact SpaceChamber Plus<sup>®</sup> diferem apenas no comprimento e volume do seu corpo, sendo as restantes características iguais, tais como materiais, diâmetro, formato, válvulas, fabricante (tabela 4.7). Desta forma, é possível determinar de que forma estes parâmetros dimensionais influenciam o desempenho de uma câmara de expansão.

Tabela 4.7. Comparação da eficiência da SpaceChamber Plus<sup>®</sup> e Compact SpaceChamber Plus<sup>®</sup> em função de parâmetros dimensionais, a 26 L/min.

		SpaceChamber Plus <sup>®</sup>	Compact SpaceChamber Plus <sup>®</sup>
Comprimento [mm]		150	112
		$\Delta L = 38$	
Volume [mL]		230	160
		$\Delta V = 70$	
Eficiência	Absoluta [%]	38.44	29.10
	Relativa [%]	$\Delta\eta = 24.30$	
	por unidade de Comprimento [%/mm]	$\Delta\eta_{mm} = 0.64$	
	por unidade de Volume [%/mL]	$\Delta\eta_{mL} = 0.35$	
DE	Absoluta [%]	34.52	25.68
	Relativa [%]	$\Delta DE = 25.61$	
	por unidade de Comprimento [%/mm]	$\Delta DE_{mm} = 0.67$	
	por unidade de Volume [%/mL]	$\Delta DE_{mL} = 0.37$	

Os resultados apontaram para uma maior eficiência do dispositivo mais comprido (SpaceChamber Plus<sup>®</sup>), pelo que se deduz que o aumento de comprimento é benéfico deste ponto de vista, tal como foi já afirmado por outros autores [67,82]. Este fenómeno verifica-se possivelmente devido ao facto de a pluma de *spray* ter uma distância livre a percorrer maior no caso da SpaceChamber Plus<sup>®</sup>, levando a um abrandamento das partículas, o que não se verifica de forma tão acentuada na Compact SpaceChamber Plus<sup>®</sup>. Esta desaceleração poderá resultar numa menor taxa de impactação na paredes interiores da câmara (menor velocidade  $\Rightarrow$  menor inércia  $\Rightarrow$  menor Número de *Stokes*  $\Rightarrow$  menor impactação).

Uma ilação diretamente relacionada com a influência do comprimento de uma VHC sobre o seu desempenho, é a de que por cada milímetro adicional a eficiência do dispositivo aumenta cerca de 0.25%. O facto de uma câmara ser 38 mm maior do que a outra, implica então que a mesma será 9.5% mais eficiente do que a mais curta.

Os resultados expostos na tabela 4.7 indicam também que a incrementação de volume tem impacto positivo no desempenho do dispositivo, embora não tão vincado como o do aumento do comprimento ( $\Delta\eta_{mL} = 0.133 < \Delta\eta_{mm} = 0.246$ ).

### 4.3.2 Testes com caudal de 15 e 40 L/min

Tendo em consideração que os pacientes que sofrem de asma utilizam as câmaras de expansão de formas distintas, torna-se extremamente pertinente manipular algumas variáveis dos testes experimentais.

Neste caso, a obtenção de resultados associados a diferentes caudais permite determinar de que forma os dispositivos se comportam mediante a variação do perfil respiratório do utilizador.

Para este tipo de ensaios foram seleccionados 3 dispositivos (Vortex<sup>®</sup>, AeroChamber Plus<sup>®</sup> e SpaceChamber Plus<sup>®</sup>) e adotados 3 valores distintos de caudal (15, 26 e 40 L/min).

#### i) Percentagem de salbutamol coletado em toda a instalação experimental:

Os gráficos das figuras 4.8 e 4.9 dizem respeito aos valores percentuais de salbutamol recolhido em toda a instalação experimental, a 15 e 40 L/min, respetivamente. Os resultados obtidos demonstram que, para as 3 câmaras avaliadas, mais de 90% do fármaco emitido pelo pMDI foi recuperado após os ensaios, não havendo grande discrepância entre os modelos testados. Tal como no caso dos ensaios a 26 L/min, o método de recolha de salbutamol revelou-se assim eficaz.

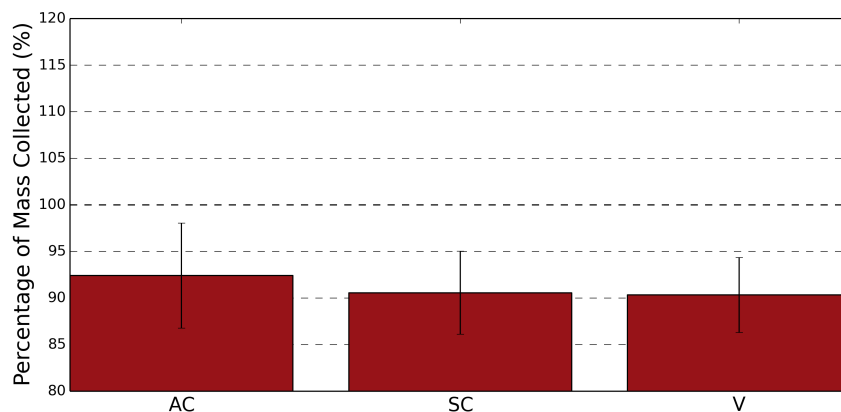


Figura 4.8. Percentagem de salbutamol recolhido em toda a instalação experimental, para 3 dispositivos diferentes a 15 L/min.

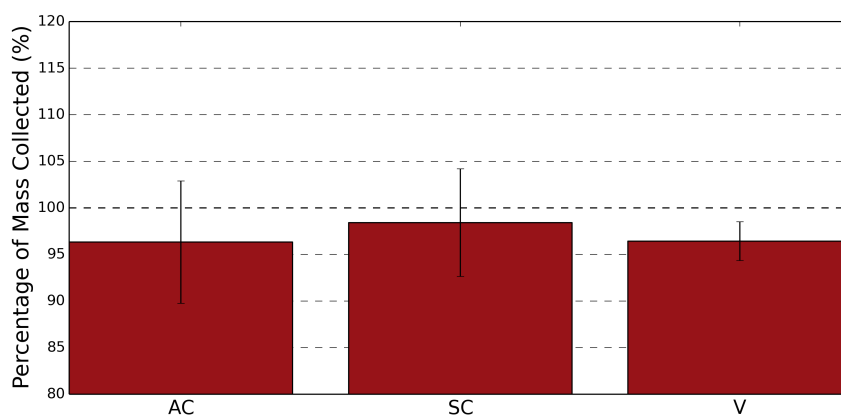


Figura 4.9. Percentagem de salbutamol recolhido em toda a instalação experimental, para 3 dispositivos diferentes a 40 L/min.

### ii) Massa de salbutamol coletada nos diferentes estágios da instalação experimental:

Tal como no caso dos testes a 26 L/min, procedeu-se então à avaliação da fração mássica de salbutamol recuperada no atuador do pMDI, na câmara de expansão e no filtro de partículas. Conforme se pode verificar através da análise das figura 4.10 e 4.11, a câmara de expansão foi o estágio que reteve mais massa, para os 3 dispositivos testados. Através da informação contida nas mesma figuras é possível concluir também que a recolha de salbutamol no filtro de partículas é superior para os 3 modelos avaliados a 40 L/min quando comparado com os resultados obtidos para 15 L/min.

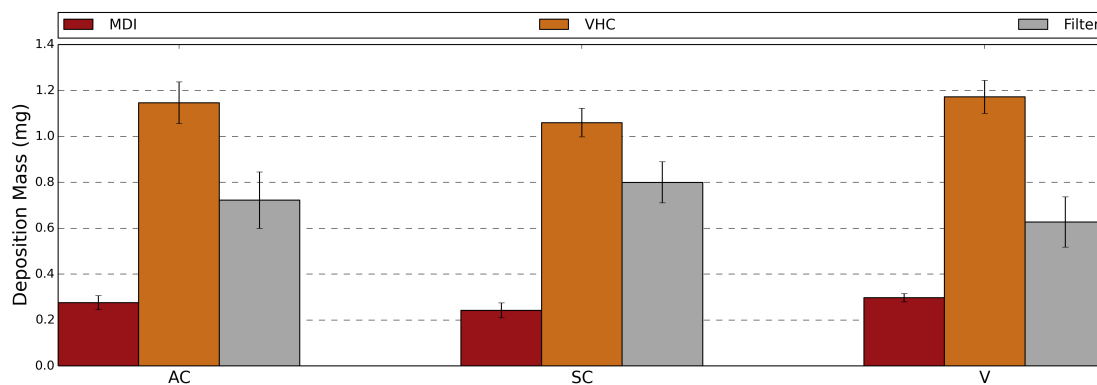


Figura 4.10. Massa (mg) de salbutamol recolhido por estágio da instalação, para 8 dispositivos diferentes, a 15 L/min.

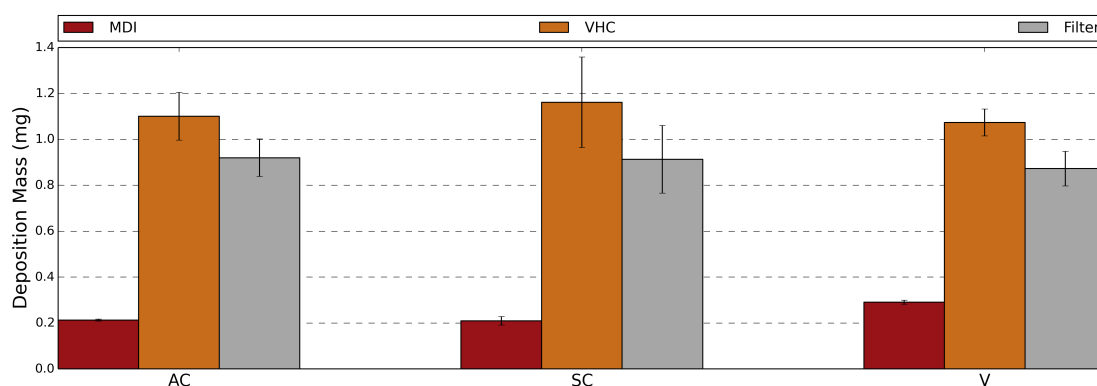


Figura 4.11. Massa (mg) de salbutamol recolhido por estágio da instalação, para 8 dispositivos diferentes, a 40 L/min.

iii) Avaliação da eficiência dos 3 dispositivos avaliados em função dos caudais de teste:

A informação exposta anteriormente possibilita o estabelecimento de uma relação entre a eficiência de uma câmara de expansão e um valor fixo de caudal.

A conjugação dos dados é apresentada no gráfico da figura 4.12, permitindo assim uma interpretação mais fácil dos resultados.

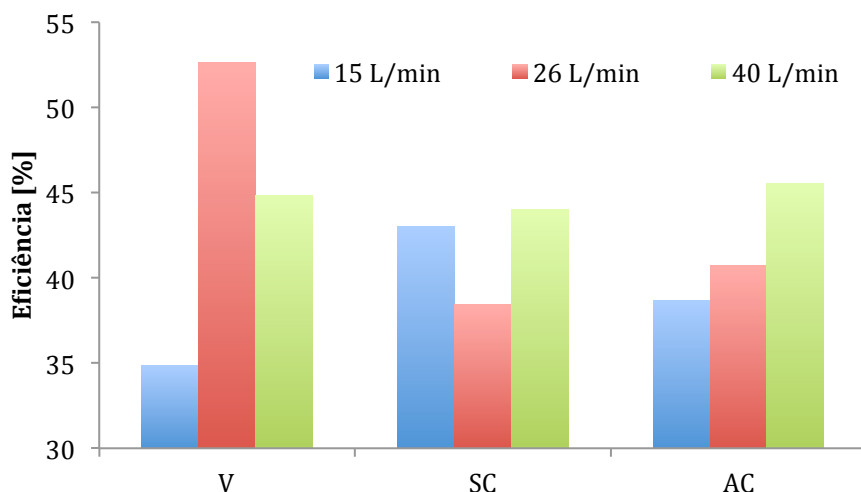


Figura 4.12. Eficiência de 3 câmaras de expansão avaliadas a 15, 26 e 40 L/min.

De acordo com o gráfico anterior, o desempenho dos dispositivos testados varia consoante os diferentes caudais experimentados.

O comportamento registado para a AeroChamber Plus<sup>®</sup> é o que melhor ilustra o aumento direto da eficiência de uma câmara de expansão com o fluxo inspiratório de um paciente, tal como já tinha sido previamente defendido por outros autores [98,104].

Relativamente aos dois outros dispositivos testados, de acordo com os resultados obtidos, conclui-se que a Vortex<sup>®</sup> tem um valor de eficiência máximo para caudais intermédios, ao passo que, para o mesmo fluxo de ar, a SpaceChamber Plus<sup>®</sup> regista o seu pior desempenho.

Com base nos resultados obtidos, foi possível identificar qual o dispositivo mais apropriado para diferentes pacientes estabelecendo uma relação entre a eficiência da câmara e o caudal. Por exemplo, assumindo que indivíduos de faixas etárias mais baixas não conseguem reproduzir fluxos inspiratórios muito elevados, a escolha do modelo SpaceChamber Plus<sup>®</sup> seria a mais adequada, uma vez que é a que apresenta melhores resultados para o mais baixo dos caudais ( $\eta_{15} = 43.01\%$ ); inversamente, a AeroChamber Plus<sup>®</sup> seria o produto mais indicado para os pacientes que consigam atingir picos inspiratórios de 40 L/min ( $\eta_{40} = 45.52\%$ ); por fim, a utilização da Vortex<sup>®</sup> é aconselhada para fluxos inspiratórios intermédios ( $\eta_{26} = 52.67\%$ ).

Tendo a noção dos mecanismos de deposição de massa no interior de uma câmara de expansão, é correto dizer que quanto maior for o fluxo inspiratório de um paciente, menos partículas se depositarão por sedimentação gravítica. O mesmo se poderá dizer

relativamente à impactação inercial, uma vez que quanto maior for a sucção no interior do dispositivo, maior será a convergência da pluma de *spray* para a válvula da câmara, reduzindo assim o embate com as paredes interiores laterais e frontais.

iv) Determinação do tempo de esvaziamento das 3 câmaras avaliadas, para 3 caudais diferentes:

Os 3 caudais de teste seleccionados são também suficientemente elevados para promover a sucção total do volume das 3 câmaras avaliadas em menos de 1 segundo.

O tempo de esvaziamento,  $\Delta t_e$ , é dado em segundos através da equação 4.5:

$$\Delta t_e = \frac{V_{VHC}}{Q \times \frac{100}{6}} \quad (4.5)$$

em que  $V_{VHC}$  é expresso em mL e Q em L/min.

O maior tempo de esvaziamento regista-se para a câmara de maior volume, quando sujeita ao menor dos 3 caudais, ou seja, o teste do modelo SpaceChamber Plus<sup>®</sup> a 15 L/min, que resulta num  $\Delta t_e = 0.92$  segundos. O tempo de esvaziamento das 3 câmaras, para 3 caudais distintos, é apresentado na tabela 4.8.

Tabela 4.8. Tempo de esvaziamento de 3 dispositivos diferentes para caudais de 15, 26 e 40 L/min.

	15 L/min	26 L/min	40 L/min
SpaceChamber Plus <sup>®</sup>	0.920 s	0.531 s	0.345 s
Vortex <sup>®</sup>	0.772 s	0.445 s	0.290 s
AeroChamber Plus <sup>®</sup>	0.596 s	0.344 s	0.224 s

Sendo que os restantes tempos serão inferiores a este e sabendo que o tempo de meia vida das partículas variam, normalmente, entre  $T_{1/2} = 10$  segundos para dispositivos poliméricos convencionais e  $T_{1/2} = 30$  [16] segundos para câmaras anti-estáticas, é correto afirmar que em nenhum dos testes houve possibilidade de uma deposição gravítica considerável.

Considerando então os resultados apresentados nesta secção, deduz-se que a noção de aumento diretamente proporcional do desempenho de uma câmara de expansão em



função do aumento do caudal de sucção não é extrapolável para todos os modelos de VHCs.

Para uma avaliação mais consistente deste fenómeno, seria necessário expandir a gama de modelos a serem ensaiados, assim como garantir a mitigação de algumas fontes indutoras de incerteza associada aos resultados. O facto de serem testadas várias câmaras de diferentes formatos, materiais e volumes poderia permitir aferir qual a influência destes parâmetros na eficiência dos dispositivos.

### 4.4 Resultados com Fluxo Variável

A respiração humana é composta por dois ciclos distintos: inspiração e expiração. Visto que os anteriores testes contemplavam apenas o efeito da inspiração no desempenho dos dispositivos, revelou-se necessária a introdução de um ensaio que reproduzisse ambos os ciclos.

Face aos testes a fluxo constante, destaca-se agora a intermitência da sucção de ar do interior da câmara e a injeção de ar periódica no bucal da mesma (reproduzindo a expiração humana). Apesar de o pico de caudal inspirado ser duas vezes superior ao pico de caudal expirado (PIF=22 L/min, PEF=11 L/min), o volume de ar movimentado é igual para ambos os casos ( $V_T=163.4$  mL).

#### i) Percentagem de salbutamol coletado em toda a instalação experimental:

Os resultados relativos à recuperação de salbutamol em toda a instalação experimental, para os 8 dispositivos diferentes, são apresentados no gráfico da figura 4.13. Através dos resultados obtidos, é possível concluir que, salvo no caso da Vortex<sup>®</sup>, a recuperação da massa de salbutamol emitida pelo pMDI foi inferior em todos os dispositivos avaliados, comparativamente aos ensaios a fluxo constante. Este fenómeno deve-se ao facto de um fração da dose de salbutamol ser perdida para a atmosfera aquando do momento em que é mimetizada a expiração humana. Note-se que há agora uma maior oscilação entre os resultados de recolha total de fármaco, para cada dispositivo testado. Devido ao facto de os vários modelos serem dotados de válvulas de escape de diferentes características, faz sentido que a quantidade de fármaco perdido seja diferente de câmara para câmara.

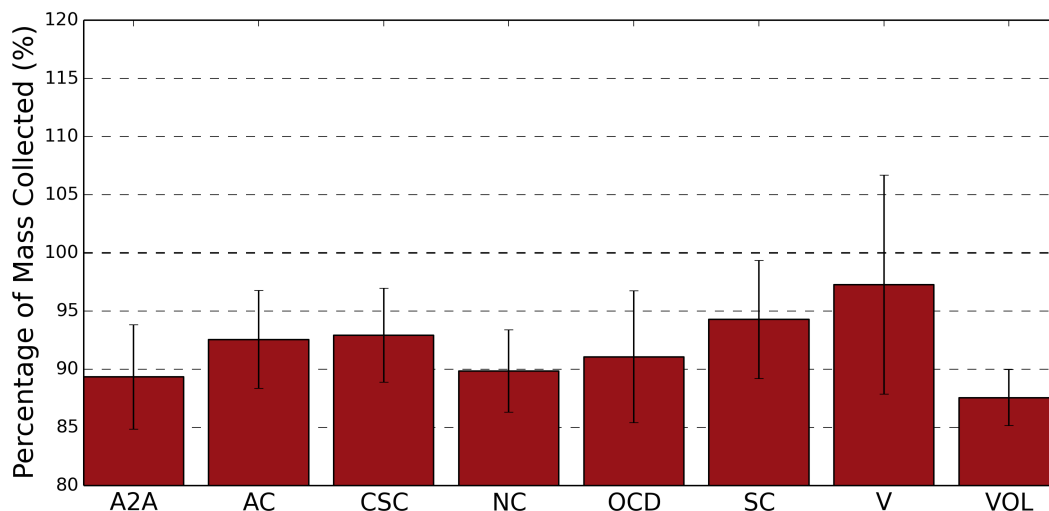


Figura 4.13. Percentagem de salbutamol recolhido em toda a instalação experimental, para 8 dispositivos diferentes, a fluxo de ar variável.

ii) Massa de salbutamol coletada nos diferentes estágios da instalação experimental:

Após analisados os dados relativos à recuperação total de fármaco, efetuaram-se as medições das frações mássicas coletadas no atuador do pMDI, câmara de expansão e filtro de partículas da instalação. Os valores registados estão expostos na figura 4.14. Tal como no caso dos ensaios a fluxo constante, constatou-se que também para os testes com fluxo variável é a câmara de expansão o elemento da instalação experimental que retêm a maior quantidade de salbutamol. Também em relação aos resultados obtidos a fluxo constante, verifica-se que neste caso a quantidade de fármaco presente no filtro de partículas foi inferior para todos os 8 dispositivos testados.

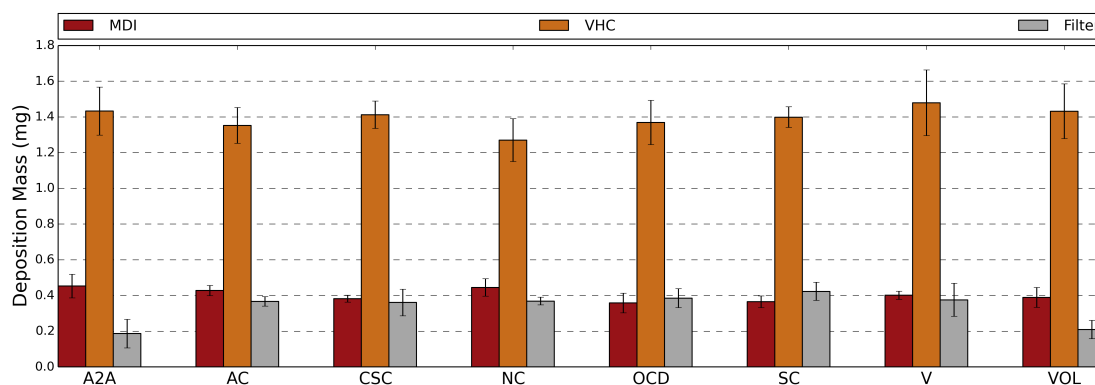


Figura 4.14. Massa (mg) de salbutamol recolhido por estágio da instalação, para 8 dispositivos diferentes, a fluxo de ar variável.

iii) Avaliação da eficiência e dose emitida dos 8 dispositivos avaliados em função do caudal variável:

A análise dos dados relativos a este ensaio é análoga à dos anteriores. Porém, existe agora a possibilidade de estimar também a percentagem da dose de fármaco desperdiçada por efeito da expiração do paciente, a qual será apresentada mais adiante.

O gráfico da figura 4.15 permite obter uma melhor noção de como se comportam os dispositivos quando submetidos a ambos os ciclos respiratórios.

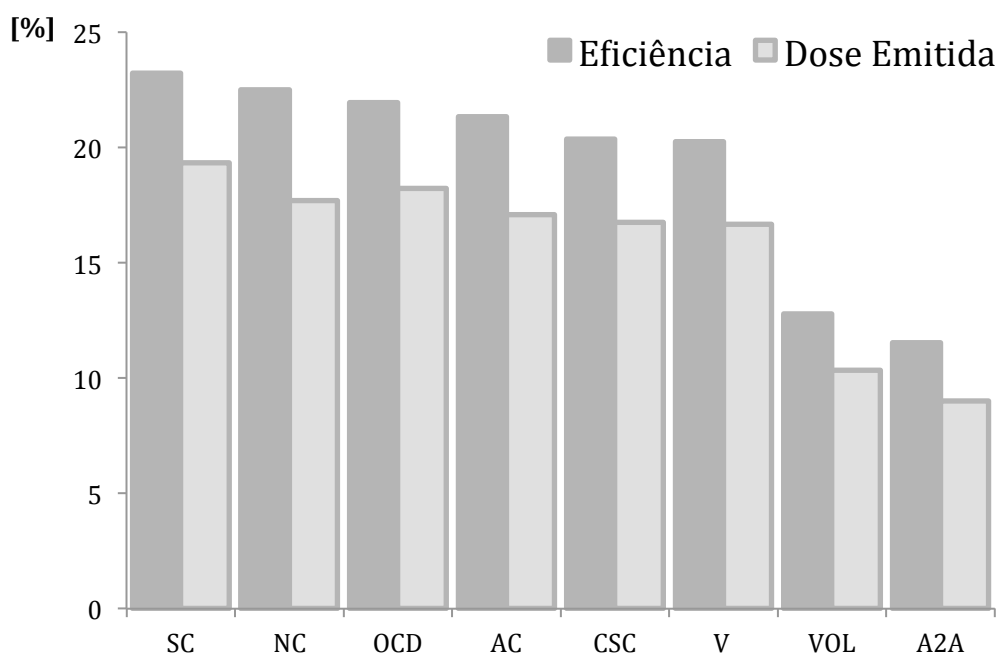


Figura 4.15. Eficiência e Dose Emitida das 8 diferentes câmaras de expansão avaliadas, a fluxo de ar variável.

Quando submetidas a um fluxo intermitente, o desempenho das câmaras varia drasticamente: enquanto que com sucção fixa se registaram eficiências na ordem dos 52.7% (Vortex<sup>®</sup>, a 26 L/min), neste caso esse valor não ultrapassa os 23.2% no dispositivo que obteve melhores resultados.

A tabela 4.9 contém os valores da queda de eficiência registada entre os testes a fluxo constante e fluxo variável, para os 8 dispositivos avaliados.

Tabela 4.9. Valores de eficiência, dose emitida e queda de eficiência relativamente aos ensaios realizados a fluxo constante a 26 L/min, para 8 dispositivos diferentes, a fluxo de ar variável.

<b>Dispositivo</b>	<b>Eficiência [%]</b>	<b>Dose Emitida [%]</b>	<b>Queda de Eficiência [%] (relativamente a <math>\eta_{26}</math>)</b>
SpaceChamber Plus <sup>®</sup>	23.22	19.34	18.61
NebuChamber <sup>®</sup>	22.5	17.70	15.30
OptiChamber Diamond <sup>®</sup>	21.95	18.23	15.90
AeroChamber Plus <sup>®</sup>	21.35	17.09	20.28
Compact SpaceChamber Plus <sup>®</sup>	20.36	16.74	8.74
Vortex <sup>®</sup>	20.27	16.67	23.85
Volumatic <sup>®</sup>	12.79	10.33	25.47
A2A Spacer <sup>®</sup>	11.54	9.02	31.46

É normal que o desempenho dos dispositivos seja prejudicado quando não há uma fonte de sucção de ar contínua, facto que está bem evidente com os resultados expostos.

A par disto, há também que considerar que o ar movimentado pela *Breathing Machine* não origina um pico de caudal elevado (PIF = 22 L/min, sendo o fluxo inferior a este valor durante o resto do tempo de sucção), daí que a fração de massa perdida no interior da câmara por sedimentação gravítica seja maior.

Tendo isto em consideração, é plausível que se registem as quedas acentuadas de eficiência apontadas na tabela 4.9.

Nos testes a fluxo variável, é o modelo SpaceChamber Plus<sup>®</sup> que regista os melhores resultados no que toca a eficiência e percentagem de dose emitida.

Tendo em conta o baixo volume de ar movimentado durante os ensaios e os bons registos de eficiência da SpaceChamber Plus<sup>®</sup> quando testada com uma sucção de 15

L/min, constata-se que há coerência nos resultados. A prova desta significância de valores reside também nos registos do modelo Vortex<sup>®</sup>: fraco desempenho quando testada a 15 L/min, assim como no caso dos ensaios a fluxo variável, em que o volume de ar movimentado é baixo.

Os resultados extraídos destes ensaios a fluxo variável indicam que dois dos 8 dispositivos (Volumatic<sup>®</sup> e A2A Spacer<sup>®</sup>) apresentam uma eficiência francamente inferior à dos restantes.

No que diz respeito à A2A Spacer<sup>®</sup>, pode concluir-se que esta câmara anti-microbiana retém uma elevada dose de fármaco no seu interior devido ao baixo caudal a que é submetida nos testes. O facto de a resistência da válvula de retenção ser elevada e, conseqüentemente, abrir apenas quando sujeita a elevados diferenciais de pressão (apenas pontualmente atingidos nestes ensaios), poderá ser a razão pela qual tão pouco fármaco é coletado no filtro da instalação.

Relativamente à Volumatic<sup>®</sup>, os resultados obtidos são ainda mais plausíveis, uma vez que se trata de um dispositivo com um elevado volume. Note-se que os 163.4 mL de ar movimentados no momento relativo à inspiração são insuficientes para aspirar os 750 mL de volume da Volumatic<sup>®</sup>.

Para ambos os casos, pode também pôr-se em causa o funcionamento da válvula de escape da câmara. Caso esta não seja eficaz, o ar expirado pode entrar no interior do corpo do dispositivo, em vez de ser totalmente direcionado para a atmosfera, podendo diminuir assim a quantidade de fármaco que é recuperada no filtro da instalação.

#### iv) Avaliação da percentagem da dose de salbutamol perdida por efeito da expiração:

Através da informação obtida, é possível determinar a percentagem de fármaco perdido para a atmosfera por ação da expiração. Esta fração corresponde à diferença entre a quantidade total de salbutamol recolhido nos ensaios a fluxo constante e aquela recolhida a fluxo variável.

O valor percentual da dose de medicamento perdido, %DP, pode ser calculado recorrendo à equação 4.6.

$$\%DP = \%Recolha\ Total_{F.constant} - \%Recolha\ Total_{F.variável} \quad (4.6)$$

Nos casos em que uma câmara foi testada a fluxo constante a 15, 26 e 40 L/min (Vortex<sup>®</sup>, AeroChamber Plus<sup>®</sup> e SpaceChamber Plus<sup>®</sup>), a percentagem de recolha total correspondente é baseada na média dos resultados dos 3 ensaios.

Os valores correspondentes à dose perdida de salbutamol, para cada uma das 8 câmaras, são apresentados graficamente na figura 4.16. Na tabela 4.10 estão expostos, por ordem decrescente, os valores percentuais de fármaco perdidos na expiração.

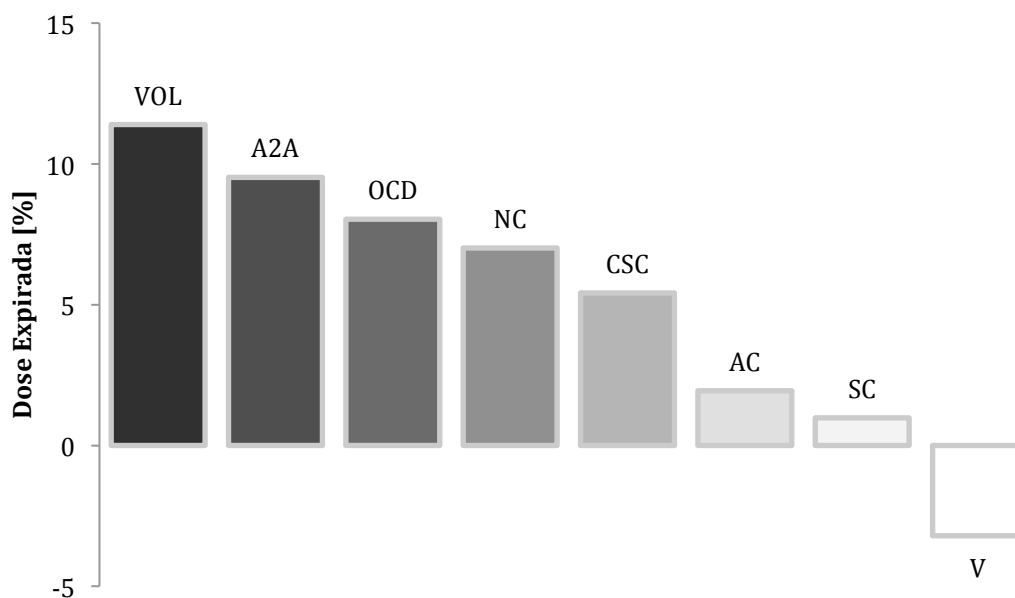


Figura 4.16. Percentagem da dose de fármaco expirada para cada uma das 8 câmaras de expansão testadas, a fluxo de ar variável.

Tabela 4.10. Percentagem da dose de fármaco expirada para cada uma das 8 câmaras de expansão testadas, a fluxo de ar variável.

Dispositivo	Dose Expirada [%]
Volumatic <sup>®</sup>	11.400
A2A Spacer <sup>®</sup>	9.522
OptiChamber Diamond <sup>®</sup>	8.037
NebuChamber <sup>®</sup>	7.014
Compact SpaceChamber Plus <sup>®</sup>	5.418
AeroChamber Plus <sup>®</sup>	1.943
SpaceChamber Plus <sup>®</sup>	0.981
Vortex <sup>®</sup>	-3.210

À parte do modelo Vortex<sup>®</sup>, todos os dispositivos apresentam resultados que vão de encontro ao que seria de esperar.

Os valores apresentados significam que da dose ministrada por cada disparo do pMDI, a quantidade de salbutamol perdido por expiração varia de dispositivo para dispositivo: cerca de 1% para a SpaceChamber Plus<sup>®</sup> e 11.5% para a Volumatic<sup>®</sup>. O facto de as câmaras testadas registarem um diferencial nos valores de recolha para os ensaios a fluxo constante e variável constitui também um indício de que as respetivas válvulas de escape têm um funcionamento correto e eficaz.

O único resultado que está indubitavelmente em discordância com os restantes é o da Vortex<sup>®</sup>. O facto de a percentagem da dose expirada para esta câmara ser negativa é sinónimo de que houve maior recolha de fármaco nos ensaios a fluxo variável, o que não é plausível. Alguns erros experimentais associados à recolha de fármaco da instalação experimental, aliados ou não a um funcionamento anómalo da válvula de escape do dispositivo, podem estar na origem deste problema.

### v) Sincronização da atuação do pMDI com a fase inspiratória:

Tendo em conta a constituição da instalação experimental utilizada para executar os ensaios a fluxo variável, é conveniente referir que o momento do ciclo no qual o pMDI é atuado é de extrema importância.

Estudos anteriores [89,107] apresentam resultados de natureza similar àqueles que foram apresentados nesta secção, porém, estudam também o impacto do atraso da atuação do pMDI.

Os resultados previamente apresentados dizem respeito a testes realizados sem atraso no disparo do pMDI, isto é, a atuação deste é feita em simultâneo aquando do pico inspiratório máximo reproduzido pela *Breathing Machine*. Apesar de cuidada, a ação do utilizador no decurso de cada ensaio é passível de variar, induzindo assim erros experimentais. Quanto mais desfasada for a atuação do pMDI com o momento em que se regista maior caudal, menor será a recolha de fármaco no filtro e, conseqüentemente, menor a eficiência do dispositivo [96].

Assim, o atraso do disparo face ao momento do ciclo respiratório adequado é também uma fonte indutora de erro nos resultados

## 4.5 Resultados com o MSLI

Enquanto que os testes efetuados anteriormente permitiam apenas avaliar a quantidade de salbutamol que alcançava o corpo humano, os ensaios realizados com o MSLI permitem já determinar o tamanho das partículas de fármaco emitidas pelas câmaras de expansão.

A captação de massa nos vários andares do equipamento permite identificar qual a percentagem de partículas inferiores a determinadas dimensões (*cut-off diameters*) e, posteriormente, construir uma curva de distribuição de regressão baseada nos pontos obtidos. Com base na referida curva, que será apresentada graficamente adiante para os 3 dispositivos avaliados (Vortex<sup>®</sup>, AeroChamber Plus<sup>®</sup> e OptiChamber Diamond<sup>®</sup>), procedeu-se à determinação do MMAD e GSD das partículas de salbutamol. Os dispositivos mencionados foram testados a 30 L/min, uma vez que, de acordo com o fabricante (Westech<sup>®</sup>), é o valor mínimo segundo o qual se pode utilizar o MSLI.

### i) Percentagem de salbutamol coletado em toda a instalação experimental:

Os resultados da fração de salbutamol coletada para os 3 dispositivos, face à dose total emitida pelo pMDI, estão graficamente expostos na figura 4.17. Através desta informação, é possível concluir que houve alguma discrepância entre os valores de fármaco recuperado entre as 3 câmaras. Note-se que do modelo Vortex<sup>®</sup> se registou uma perda de fármaco de quase 15%, da OptiChamber Diamond<sup>®</sup> pouco mais de 10% e da AeroChamber Plus<sup>®</sup> aproximadamente 6%. Salvo este último exemplo, a percentagem de fármaco recolhido foi inferior à dos anteriores ensaios. Este fenómeno deveu-se provavelmente ao maior número de estágios que foi necessário lavar com solvente (8 em vez de 4), levando assim a que seja possível haver uma maior perda de massa na recolha.



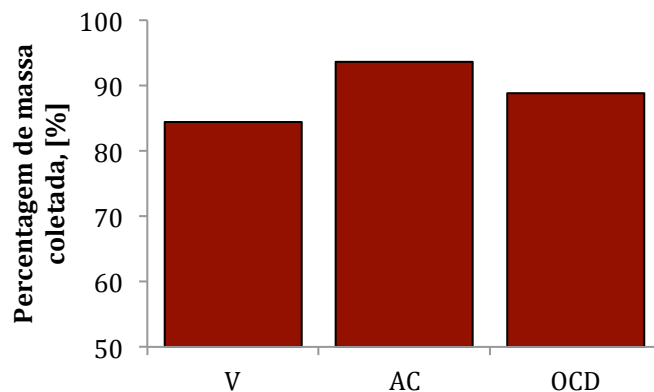


Figura 4.17. Percentagem de salbutamol recolhido em toda a instalação experimental, para 3 dispositivos diferentes, a 30 L/min.

ii) Massa de salbutamol coletada nos diferentes estágios da instalação experimental:

Os valores da percentagem de fármaco coletada em cada um dos estágios avaliados para as 3 câmaras estão expostos graficamente na figura 4.18. O facto de haver uma maior presença de salbutamol na câmara de expansão face à dose emitida pelos dispositivos vai de encontro aos resultados obtidos anteriormente para fluxo constante, tendo sido neste caso a AeroChamber Plus<sup>®</sup> o modelo que registou uma maior dose de fármaco emitida (47.72%).

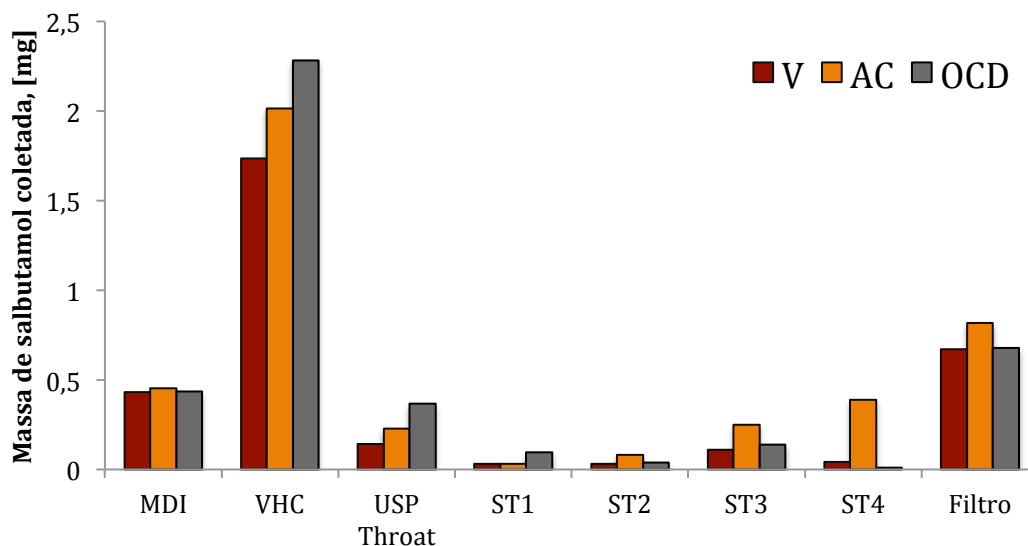


Figura 4.18. Massa (mg) de salbutamol recolhido por estágio da instalação, para 3 dispositivos diferentes, a 30 L/min.

Nos resultados expostos anteriormente é possível notar uma discrepância algo acentuada entre a massa coletada entre estágios para o modelo Vortex<sup>®</sup> relativamente aos outros dois dispositivos ensaiados (a massa total coletada da Vortex<sup>®</sup> foi aproximadamente 3.196 mg face a 4.268 mg e 4.053 mg da AeroChamber Plus<sup>®</sup> e OptiChamber Diamond<sup>®</sup>, respetivamente). Isto deve-se ao facto de ter havido um desvio ao protocolo numa das 3 repetições experimentais com a Vortex<sup>®</sup>, tendo sido efetuados 20 disparos do pMDI e não os 40, conforme estabelecido (2.0 mg e não 4.0 mg de dose emitida). No entanto, foi possível extrapolar os valores para a situação desejada, uma vez que a análise percentual dos resultados em nada se altera.

É de notar que quanto mais avançado for o andar do MSLI, menor é o diâmetro das partículas coletadas. Tendo em conta as considerações anteriores e através dos resultados, é possível notar que para o modelo AeroChamber Plus<sup>®</sup> houve uma recolha de fármaco maior nos estágios mais avançados (%Filtro > %St4 > %St3 > %St2 > %St1), o que significa que há uma grande fração de partículas de pequenas dimensões emitidas por este dispositivo.

### iii) Determinação dos *Cut-off Diameters*:

Para identificar as dimensões das partículas presentes em cada estágio do MSLI, o fabricante fornece instruções para o cálculo dos *cut-off diameters* em função do caudal utilizado, o que permitirá balizar as proporções das partículas captadas. Tendo em conta que foi aplicado um fluxo de ar de 30 L/min para todos os dispositivos testados, os valores dos *cut-off diameters* ( $\Phi_{cut}$ ) são os seguintes:

$$\Phi_{cut}, 30 \left\{ \begin{array}{l} \text{Estágio 1} \rightarrow 9.19 \mu\text{m} \\ \text{Estágio 2} \rightarrow 4.81 \mu\text{m} \\ \text{Estágio 3} \rightarrow 2.19 \mu\text{m} \\ \text{Estágio 4} \rightarrow 1.20 \mu\text{m} \end{array} \right.$$

Os valores acima apresentados foram obtidos pela equação 4.7, a qual é conteúdo integrante do manual de instruções do MSLI e permite a determinação dos *cut-off diameters* para valores de caudal,  $Q$ , compreendidos entre 30 e 100 L/min. Na respetiva fórmula,  $C_e$  corresponde ao valor da constante associada a cada estágio do aparelho ( $C_4 = 1.7$ ,  $C_3 = 3.1$ ,  $C_2 = 6.8$ ,  $C_1 = 13$ ).

$$\Phi_{cut} = C_e \cdot \sqrt{\frac{Q}{60}} \quad (4.7)$$

iv) Avaliação da FDP de cada uma das 3 câmaras avaliadas:

O conhecimento dos intervalos dimensionais correspondentes a cada andar do MSLI permite ter uma melhor noção das proporções das partículas emitidas por cada câmara de expansão. No gráfico da figura 4.19 é apresentada a correspondência entre a percentagem de partículas emitidas por cada dispositivo e o respetivo diâmetro aerodinâmico. Note-se que grande parte das partículas emitidas que atinge o organismo humano possui dimensões inferiores a  $1.2 \mu\text{m}$ .

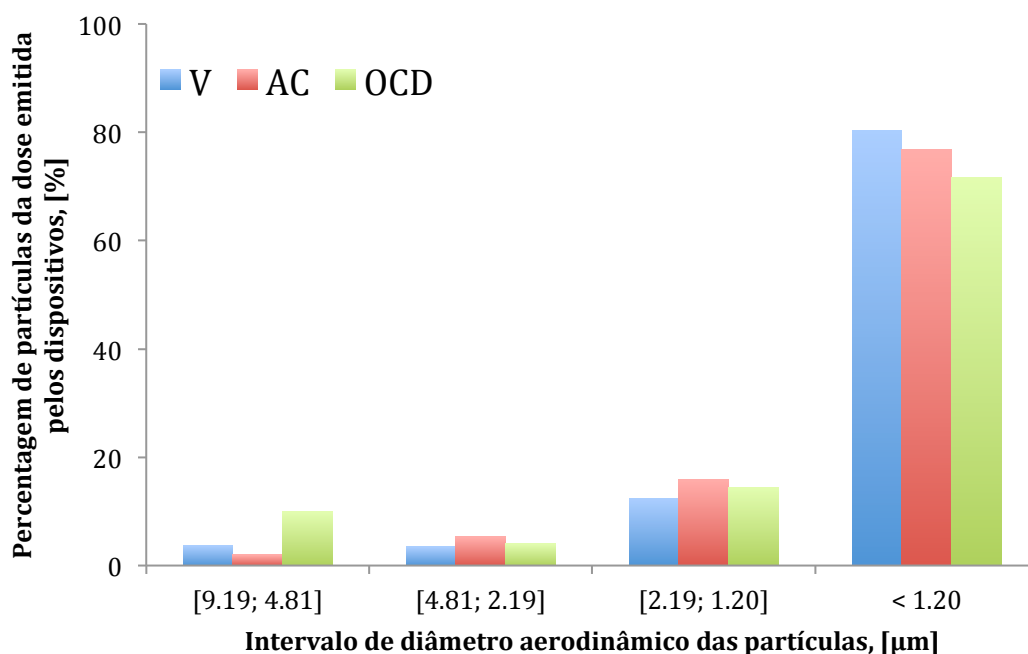


Figura 4.19. Fração de partículas de salbutamol emitidas pelos 3 dispositivos avaliados segundo quatro intervalos dimensionais, a 30 L/min.

Com base nos dados extraídos experimentalmente e com a informação bibliográfica que defende que as partículas de fármaco úteis para o tratamento da asma têm dimensões inferiores a cerca de  $5 \mu\text{m}$  [13,108] ( $4.7 \mu\text{m}$  segundo outros autores [43]), é possível identificar qual o modelo mais eficiente deste ponto de vista.

Na tabela 4.11 são apresentados os valores da FDP para as 3 câmaras avaliadas, por ordem crescente.

Tabela 4.11. FPD da dose de salbutamol emitida pelo pMDI, para cada um dos 3 dispositivos avaliados, a 30 L/min.

Dispositivo	FPD [%] (diâmetro aerodinâmico < 4.81 µm)
Vortex <sup>®</sup>	26.690
AeroChamber Plus <sup>®</sup>	36.106
OptiChamber Diamond <sup>®</sup>	21.441

Os dados da tabela 4.11 confirmam que a AeroChamber Plus<sup>®</sup> foi o modelo que obteve melhores resultados em termos de FPD: cerca de 36.1% da dose total de fármaco disparada pelo pMDI apresenta dimensões apropriadas para contribuir para o tratamento dos pacientes. Já a OptiChamber Diamond<sup>®</sup> registou os piores resultados: aproximadamente 21.4% da dose de fármaco tem potencial para se depositar nas vias inferiores do sistema respiratório humano. A Vortex<sup>®</sup> obteve resultados intermédios face aos outros dois dispositivos: 26.7% de partículas de dimensões inferiores a 4.81 µm.

Apesar de os valores obtidos permitirem ter a noção dos diâmetros aerodinâmicos das partículas retidas em cada andar do MSLI, não é correto afirmar que a totalidade da fração recolhida por estágio tem dimensões compreendidas entre um dos intervalos calculados.

A turbulência associada ao escoamento de ar pode promover o aumento da taxa de impactação das partículas nas superfícies interiores do aparelho [109], podendo contribuir para o facto de haver partículas deslocadas dos estágios correspondentes às suas dimensões. Na tabela 4.12 são apresentadas características do escoamento (Número de *Reynolds*, *Re*) no MSLI, a diferentes caudais.

Tabela 4.12. Número de Reynolds de cada um dos diferentes estágios do MSLI para 5 caudais diferentes. (Adaptado de [108])

Caudal [L/min]	Número de Reynolds			
	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	Estágio 4
30	1701	3030	5334	2250
40	2267	4043	7115	3002
50	2835	5049	8886	3749
60	3401	6061	10667	4500
70	3962	7073	12449	5252

O valor máximo de Re ocorre no terceiro estágio do MSLI, independentemente do caudal a que é realizado o ensaio. Isto pode ser um contributo para que haja uma maior retenção de partículas neste estágio face aos restantes. Salvo a exceção do modelo AeroChamber Plus<sup>®</sup>, note-se que os resultados experimentais demonstram que o terceiro andar é o que mais massa retém, comparativamente aos outros 3.

v) Determinação do MMAD e GSD para cada um dos 3 dispositivos:

A análise do MMAD e do GSD das partículas emitidas por cada um dos dispositivos é também uma análise importante. Conforme já foi dito num capítulo anterior desta dissertação, estes dois parâmetros permitem caracterizar as dimensões das partículas da dose de fármaco emitido.

Contrariamente ao método de cálculo indicado pelo fornecedor, que sugeria o cálculo do MMAD e GSD através de uma curva de probabilidade log-normal definida por uma função cumulativa de massa de salbutamol recolhida em função dos *cut-off diameters*, os referidos parâmetros foram calculados com recurso a uma curva de regressão linear. Esta teve como base os pontos definidos pelos valores normalizados da função cumulativa da massa associada ao valor do logaritmo de base 10 de cada um dos *cut-off diameters*. Este método de cálculo do MMAD e GSD foi já utilizado por outros autores [110] e a equação (eq. 4.10) que permite obter os valores presentes nos eixos das ordenadas é apresentada adiante. A partir dos dados apresentados

graficamente nas figuras 4.20, 4.21 e 4.22 foi possível proceder à determinação do MMAD e GSD para cada um dos 3 casos.

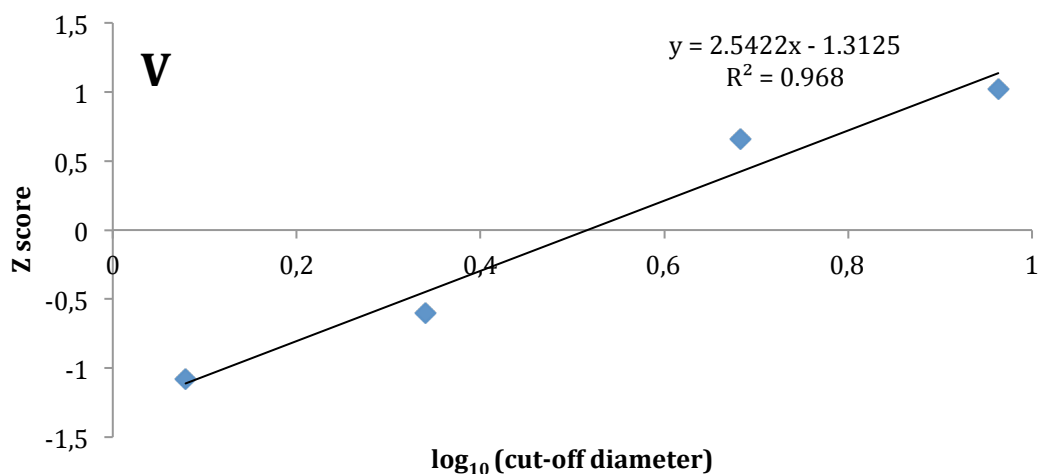


Figura 4.20. Curva de regressão linear como função do Zscore da massa cumulativa de salbutamol recolhida e o logaritmo de base dos 10 dos *cut-off diameters* do MSLI, para o modelo Vortex<sup>®</sup>, a 30 L/min.

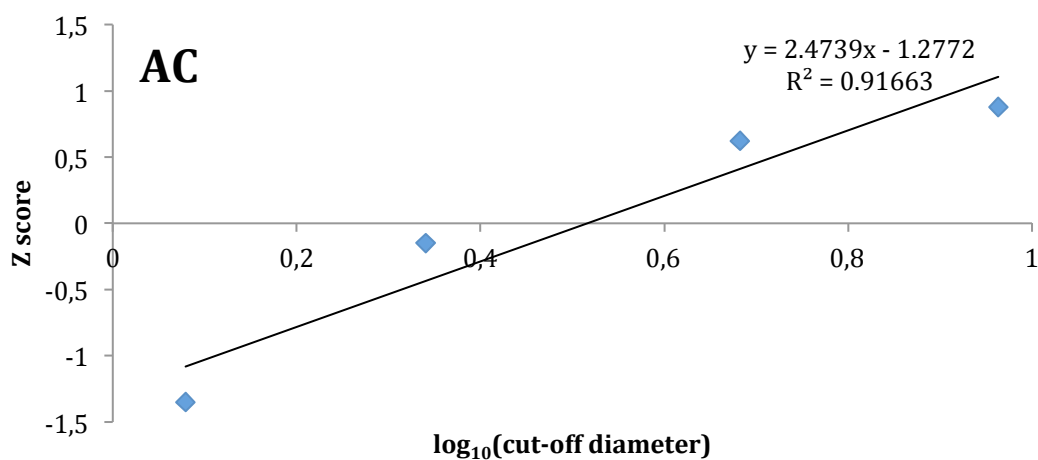


Figura 4.21. Curva de regressão linear como função do Zscore da massa cumulativa de salbutamol recolhida e o logaritmo de base dos 10 dos *cut-off diameters* do MSLI, para o modelo AeroChamber Plus<sup>®</sup>, a 30 L/min.

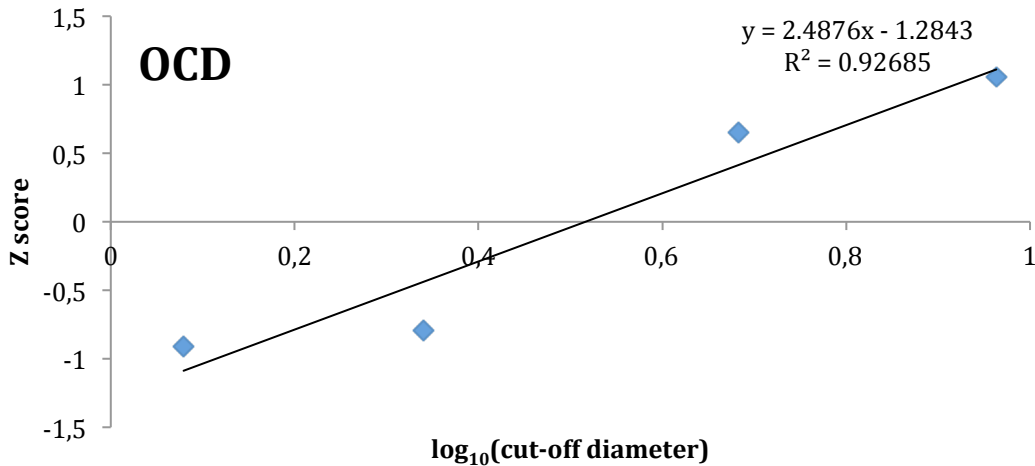


Figura 4.22. Curva de regressão linear como função do Zscore da massa cumulativa de salbutamol recolhida e o logaritmo de base dos 10 dos *cut-off diameters* do MSLI, para o modelo OptiChamber Diamond<sup>®</sup>, a 30 L/min.

Os valores inseridos no eixo das ordenadas (Zscore) diz respeito ao valor estatisticamente normalizado, caracterizado pela média,  $\mu'$ , e desvio padrão de uma distribuição,  $\sigma$ . A equação 4.8 permite o cálculo de todos os valores de Zscore utilizados nos gráficos anteriores:

$$Z = \frac{X - \mu'}{\sigma}, \quad (4.8)$$

sendo X o valor da função cumulativa de massa coletada dos estágios 2, 3, 4 e filtro, que se pretende normalizar.

Com base nos dados dos gráficos anteriores procedeu-se ao cálculo do MMAD e GSD. A determinação destes dois parâmetros é feita com base nas características da reta de regressão obtida. Considerando os valores do declive, a, e da ordenada na origem, b, as equações que permitem o cálculo do MMAD e GSD são:

$$MMAD = 10^{(-b/a)} \quad (4.9)$$

$$GSD = \sqrt{\frac{d_{84}}{d_{16}}}, \quad \begin{cases} d_{16} = 10^{(-0.999815 - \frac{b}{a})} \\ d_{84} = 10^{(0.999815 - \frac{b}{a})} \end{cases} \quad (4.10)$$

Os resultados obtidos através das equações anteriores estão expostos na tabela 4.13.

Tabela 4.13. Valores de MMAD e GSD das partículas de salbutamol emitidas por 3 dispositivos diferentes, a 30 L/min.

Dispositivo	MMAD [ $\mu\text{m}$ ]	GSD
Vortex <sup>®</sup>	3.28	2.47
AeroChamber Plus <sup>®</sup>	3.29	2.54
OptiChamber Diamond <sup>®</sup>	3.28	2.52

Através da análise dos resultados contidos na tabela 4.13 constata-se que a dimensão média das partículas emitidas pelas 3 câmaras avaliadas é muito próxima. O facto de o MSLI utilizado contar com 4 estágios de retenção de partículas pode ser um factor impeditivo no que toca à obtenção de resultados mais precisos. Grande parte dos estudos experimentais são realizados com recursos a equipamentos similares com 8 andares de retenção [28,89,105]. Contudo, os valores de MMAD obtidos são de grandeza próxima daqueles observados noutras obras literárias [64].

Relativamente ao GSD, constatou-se que o seu valor difere pouco entre os dispositivos avaliados. Isto deve-se ao facto de as 3 retas de regressão terem um declive idêntico. Quanto maior for esse declive, menor será o GSD da distribuição e, para que tal se verificasse, teria de verificar-se uma grande discrepância na recolha de massa entre dois estágios consecutivos do MSLI.

O facto de não haver grande disparidade entre os volumes das 3 câmaras avaliadas ( $V_{\text{vortex}}=193$  mL,  $V_{\text{aerochamber plus}}=149$  mL e  $V_{\text{optichamber diamond}}=140$  mL) e de todas elas serem construídas em material anti-estático pode ser a razão da semelhança dos resultados obtidos para o MMAD e GSD.

Sabendo contudo que o modelo AeroChamber Plus<sup>®</sup> é aquele que emite a maior fração de fármaco e que conta com a FPD mais alta, os resultados apontam que, para 30 L/min, este é o dispositivo mais eficiente dos três, seguido da Vortex<sup>®</sup> e, por fim, da OptiChamber Diamond<sup>®</sup>.



## 4.6 Resultados com câmara de alta velocidade

A pluma de *spray* emitida pelo pMDI é visível a olho nu durante algumas frações de segundo. De forma a que se possa observar o comportamento das partículas no interior de uma câmara de expansão, foram capturadas imagens do *spray* de salbutamol HFA-134a com um dispositivo de gravação de vídeo de alta velocidade (Photron apx-rs).

Apesar de as condições nas quais foram efetuados os ensaios não serem as mais adequadas (sobretudo condições de iluminação), foi possível alcançar algumas conclusões de interesse para o estudo.

No total foram avaliadas 3 câmaras diferentes: SpaceChamber Plus<sup>®</sup>, Compact SpaceChamber Plus<sup>®</sup> e A2A Spacer<sup>®</sup>. Tendo em conta que para este tipo de testes é recomendável a utilização de materiais com boa transparência, os 3 modelos apresentam-se como os mais adequados. A par disto, a comparação dos resultados obtidos para a SpaceChamber Plus<sup>®</sup> e Compact SpaceChamber Plus<sup>®</sup> permite alcançar uma melhor percepção de como se desenvolve uma pluma de *spray* no interior de uma câmara de expansão em função de diferentes dimensões. Os 3 dispositivos foram testados em 3 condições distintas: caudal elevado (60 L/min), caudal intermédio (30 L/min) e ausência de fluxo de ar.

### i) Determinação do tempo de permanência em suspensão das partículas de fármaco nos diferentes dispositivos avaliados:

Após obtidas as imagens relativas aos ensaios com a Câmera de Alta Velocidade, foi possível estimar o tempo de permanência das partículas de fármaco em suspensão no interior da câmara.

O tempo de permanência, em função do dispositivo testado e respetivo volume, é apresentado graficamente na figura 4.23, para 3 situações distintas.

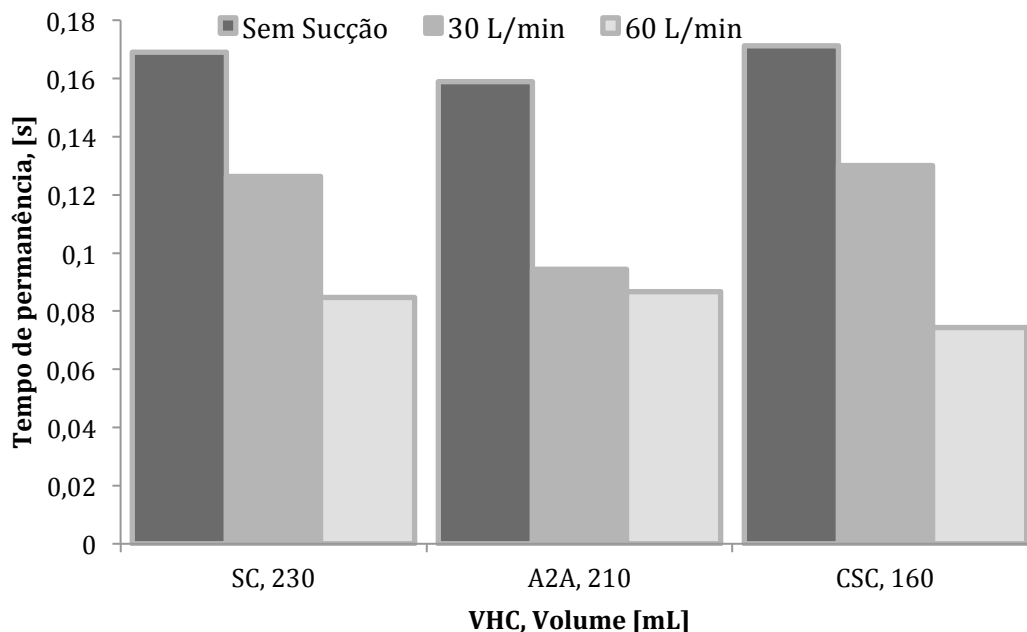


Figura 4.23. Tempo de permanência em suspensão das partículas de salbutamol no interior de 3 câmaras de expansão diferentes, em 3 situações distintas.

Os valores apresentados foram alcançados fazendo uma relação entre a velocidade de filmagem e o número de *frames* em que, para cada um dos casos apontados, era possível detetar partículas da nuvem de salbutamol HFA-134a.

Sabendo que as gravações de imagem foram efetuadas a 3000 FPS, a expressão que permite a determinação dos tempos de permanência é:

$$\Delta t_t = \frac{N^{\circ} \text{ Frames}}{3000} \quad (4.11)$$

Como seria expectável, as partículas da nuvem ejetada são evacuadas do interior da câmara de expansão quanto mais alto for o caudal de sucção imposto a esta. No caso dos testes em que houve ausência de fluxo de ar, as partículas de salbutamol tendem a depositar-se nas paredes interiores do dispositivo, uma vez que não existe uma fonte de sucção no exterior.

Tendo em consideração as duas VHCs de policarbonato (SpaceChamber Plus<sup>®</sup> e Compact SpaceChamber Plus<sup>®</sup>), nota-se uma clara relação entre os resultados obtidos para ambas: há uma tendência linearmente direta de diminuição do tempo de permanência das partículas em função do aumento de caudal.

Analisando os registos da A2A<sup>®</sup>, é evidente a pouca influência que o aumento de sucção de 30 para 60 L/min tem no período em que a pluma de fármaco é visível. O

facto de esta câmara ter um formato diferente das outras duas (A2A<sup>®</sup> em forma de pera e as outras duas com forma cilíndrica) pode ser um aspeto com influência nos resultados obtidos.

ii) Morfologia da pluma de *spray* no interior de 3 câmaras de expansão, em função do tempo:

Em baixo (figura 4.24) são apresentadas as imagens captadas do funcionamento da SpaceChamber Plus<sup>®</sup>, para as 3 situações de teste mencionadas e em dois momentos distintos (0.02 s e 0.1 s após a atuação do pMDI).

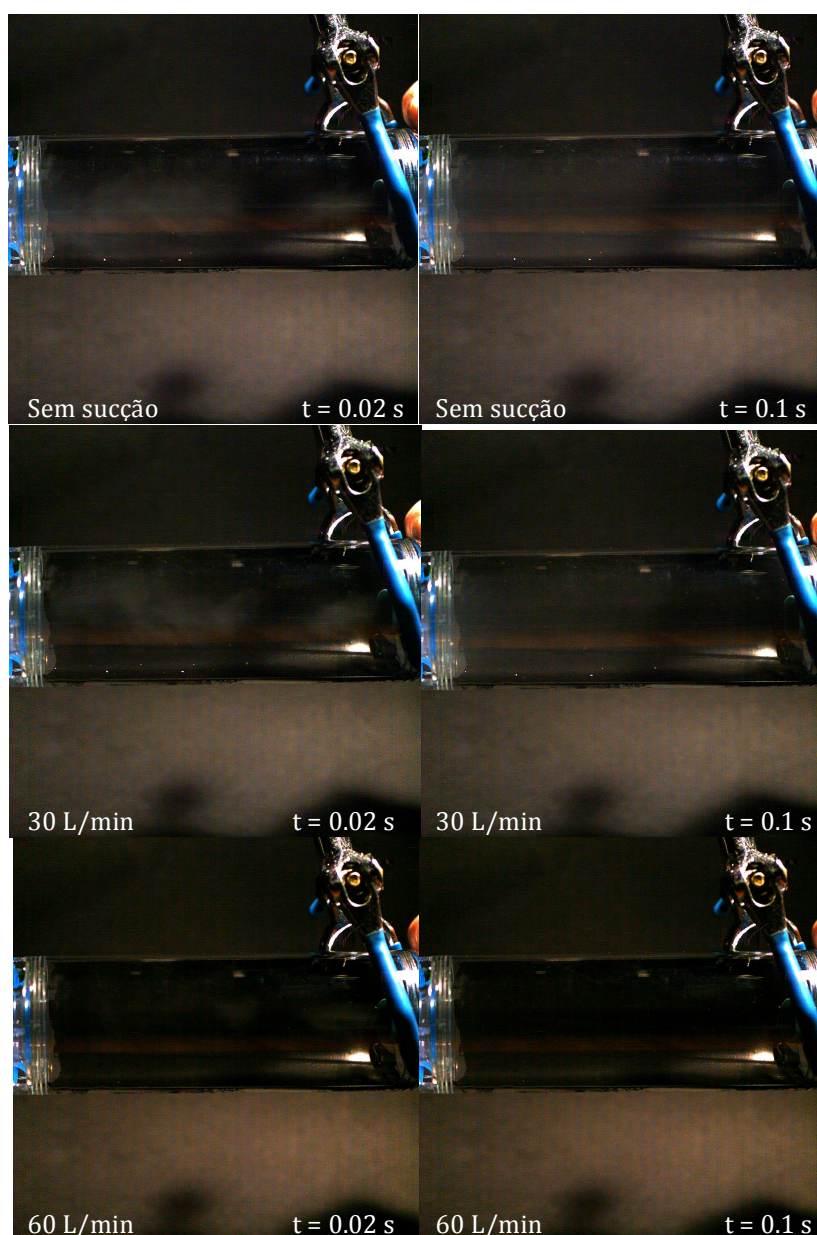


Figura 4.24. Imagens captadas pela câmara de alta velocidade relativas à evolução da pluma de *spray* no interior da SpaceChamber Plus<sup>®</sup> em 3 situações distintas.

A figura anterior permite ter noção do comportamento de uma pluma de *spray* quando testada a diferentes caudais.

Apesar da fraca qualidade das imagens, é possível concluir que o tempo de permanência das partículas no interior da câmara varia inversamente com o aumento do fluxo de sucção. Mesmo não sendo um método de determinação preciso do tempo de permanência do fármaco no dispositivo, a dissipação da nuvem é mais evidente nos casos em que o fluxo é maior.

Numa fase inicial do desenvolvimento da pluma de *spray* ( $t = 0.02$  s) nota-se que no, caso do ensaio a 60 L/min, as partículas ejetadas concentram-se mais na zona central da câmara; a análise a 30 L/min revela que já há uma maior dispersão do aerossol, aproximando-se este mais das paredes interiores do dispositivo; quando não há caudal de sucção, nota-se uma maior concentração da nuvem de fármaco na região a jusante do disparo, o que se deve ao facto de as partículas serem projetadas a elevada velocidade e se concentrarem na face frontal da câmara, uma vez que não há escoamento.

A conjugação de todas as imagens capturadas com a câmara de alta velocidade permitiu a criação de ficheiros de vídeo nos quais a percepção da evolução da pluma de *spray* com o tempo é bastante mais nítida.

### iii) Avaliação da trajetória das partículas emitidas pelo pMDI no interior de uma câmara de expansão:

As imagens recolhidas com a Câmera de Alta Velocidade foram também úteis para comprovar os efeitos que a inclinação do actuador do pMDI no encaixe da câmara de expansão têm nas medições finais.

A figura 4.25 corresponde ao ensaio da Compact SpaceChamber Plus<sup>®</sup> a 60 L/min e nela é possível observar a direção tomada pela pluma de *spray*. Tendo em conta o curto espaço percorrido e, conseqüentemente, o pouco tempo disponível para evaporação do propelente e diminuição de partículas, é expectável que grande parte da dose ejetada seja perdida no interior da VHC por impactação inercial.

O correto posicionamento do atuador no encaixe da câmara é difícil de alcançar, sobretudo em ensaios em que são realizados diversos disparos. Assim, é possível

confirmar que a inclinação variável do ângulo de disparo do pMDI aquando da libertação da pluma de *spray* para o interior da VHC é uma fonte indutora de erro nos resultados experimentais.

Apesar de a incerteza associada a este fenómeno representar uma variável real na utilização dos dispositivos por parte dos pacientes, é de todo o interesse promover a fixação do pMDI na realização destes teste *in vitro*, para que assim se possa avaliar de forma mais precisa a eficiência das várias câmaras de expansão.

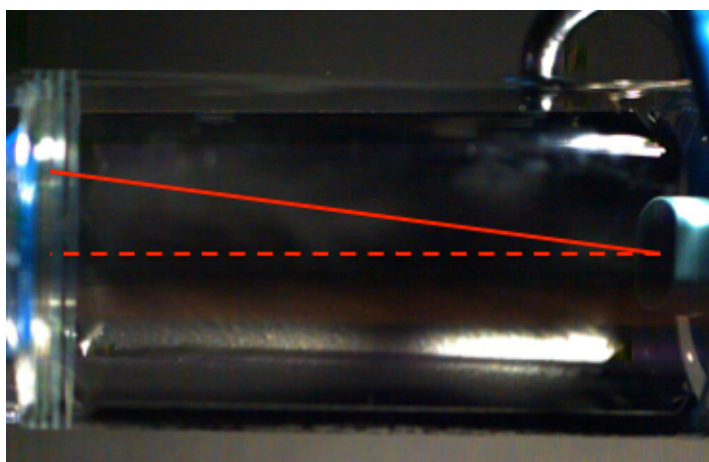


Figura 4.25. Desvio do sentido de projeção das partículas face à linha de trajetória ideal.

Na figura 4.25 é possível ver a trajetória da nuvem de partículas (linha contínua) e a linha que corresponde à sua trajetória, caso o pMDI estivesse corretamente posicionado e fixado.

O desvio entre o atuador do pMDI e o bucal da câmara de expansão (cerca de  $7.85^\circ$  neste caso) aumenta o efeito da impactação das partículas no interior da câmara, fazendo assim com que haja um aumento da dose de fármaco retida no dispositivo.



# CAPÍTULO 5

---

*CONCLUSÕES E TRABALHO FUTURO*





## 5. CONCLUSÕES E TRABALHO FUTURO

### 5.1 Conclusões

O tratamento de doenças do foro respiratório, como a asma, é atualmente realizado através da terapia da inalação. A aplicação desta terapia aos pacientes envolve, entre outras, o recurso a diversos dispositivos médicos. O trabalho desenvolvido ao longo desta dissertação focou-se no estudo do desempenho de um dispositivo em particular: as câmaras de expansão de fluxo unidirecional.

Para que se pudesse avaliar o comportamento destes dispositivos foram executados vários ensaios experimentais, abrangendo diferentes modelos de câmaras e diferentes condições experimentais. A interpretação dos resultados advindos dos referidos testes, em conjunto com considerações presentes em obras literárias, foi útil para o estabelecimento de algumas conclusões relativas à eficiência de câmaras de expansão. Entre estas, é possível enumerar as seguintes:

- A comparação entre categorias de dispositivos revelou que são os anti-estáticos aqueles que garantem uma maior entrega da dose de fármaco às vias respiratórias humanas;
- Os ensaios a fluxo constante, com diferentes valores de caudal, demonstram que o aumento do rendimento de um dispositivo nem sempre é proporcional ao aumento do caudal;
- Fruto do melhor desempenho de certos dispositivos para um dado caudal, concluiu-se que a eficiência de uma câmara de expansão está diretamente relacionada com as condições de utilização por parte do paciente;
- Quando privadas de uma fonte de sucção constante de ar, a eficiência das câmaras foi sempre inferior;
- Os resultados obtidos nos ensaios de fluxo variável indicam que as câmaras de maior volume, como a Volumatic<sup>®</sup>, não são adequadas para pacientes com dificuldade em inspirar um grande volume de ar;
- Também os pacientes com dificuldade em atingir um pico inspiratório elevado terão um fraco aproveitamento dos dispositivos em que a resistência da válvula de retenção é elevada, como a A2A Spacer<sup>®</sup>;

- Os ensaios permitiram apurar que um dispositivo com o mesmo formato e material, mas maior comprimento que outro, apresenta uma maior eficiência;
- Dos 3 dispositivos avaliados com o MSLI, foi possível concluir que o modelo AeroChamber Plus<sup>®</sup> foi aquele que se revelou mais eficiente, quer do ponto de vista da dose entregue ao paciente, quer do ponto de vista do FPD que lhe é disponibilizada;
- Os testes executados com o MSLI permitiram identificar o MMAD das partículas emitidas pelas 3 câmaras avaliadas e concluiu-se que o valor é idêntico para as mesmas. Tal estará relacionado com o facto de serem câmaras de volume pequeno e semelhante entre as 3 e de serem todas elas construídas com materiais anti-estáticos;
- A par do MMAD, também o GSD foi determinado através dos resultados obtidos a partir dos ensaios com o MSLI e concluiu-se que não há diferenças significativas neste parâmetro entre as 3 câmaras testadas;
- Recorrendo às imagens captadas pela câmara de alta velocidade, concluiu-se que o tempo que as partículas permanecem em suspensão no interior de uma câmara é tanto menor quanto maior for o caudal de sucção;
- Através das mesmas imagens, constatou-se que o aumento de caudal não induz diferença significativa no tempo de permanência de partículas no interior de uma câmara em formato de pera (A2A Spacer<sup>®</sup>);
- As imagens captadas confirmam ainda que um posicionamento incorreto do atuador do pMDI no encaixe da câmara de expansão pode projetar as partículas contra a sua superfície interior, dificultando assim a reprodutibilidade dos ensaios.

## 5.2 Trabalho futuro

O trabalho desenvolvido produziu resultados que permitiram a obtenção de conclusões importantes. Derivadas dessas conclusões, surgem novas questões que carecem e necessitam de esclarecimento e cujas respostas complementarizam a informação contida neste estudo. Assim sendo, na continuidade do trabalho aqui apresentado, a abordagem dos seguintes tópicos abaixo mencionados seria pertinente.

### i) Concepção e construção de um suporte fixador do pMDI:

Conforme foi já mencionado em diversas ocasiões, o incorreto posicionamento e fixação do atuador do pMDI no encaixe da câmara de expansão é uma fonte indutora de erro nos resultados experimentais.

Alguns dos resultados obtidos estão associados a erros consideráveis. Em alguns casos, várias repetições dos testes foram efetuadas, por vezes infrutiferamente, na tentativa de diminuir o erro experimental.

A implementação de um sistema de fixação permitiria mitigar a incerteza dos registos. Em anexo (figura x) é apresentado um modelo daquela que poderá ser a estrutura do referido suporte. O protótipo em questão contempla também a possibilidade de regulação do ângulo de disparo do pMDI, de forma a que se possa também avaliar os efeitos do sentido da trajetória das partículas quando ejetadas para dentro da câmara de expansão.

### ii) Estender os ensaios a 15 e 40 L/min a outros dispositivos:

As conclusões alcançadas com base nos resultados obtidos nos diferentes ensaios experimentais seriam enriquecidas se mais dispositivos fossem avaliados sob diferentes condições experimentais.

Apesar de alguns autores defenderem que o aumento do caudal é benéfico do ponto de vista da dose emitida por uma câmara de expansão, apenas os resultados obtidos para a AeroChamber Plus<sup>®</sup> vão de encontro a essa afirmação.

Quanto maior a gama de dispositivos testados a 15 e 40 L/min (e mesmo outros valores, se possível), mais fundamentadas seriam as conclusões relativamente à variação da eficiência das câmaras de expansão em função do caudal.

Um caso particularmente interessante seria o da Volumatic<sup>®</sup>. Devido ao seu grande volume, pressupõe-se que a aplicação de fluxos de sucção elevados proporcionaria bons resultados para este modelo.

É de referir também que os testes com caudais baixos (iguais ou inferiores a 15 L/min) poderiam ser úteis para tecer conclusões relativamente ao efeito da resistência da válvula de retenção da A2A Spacer<sup>®</sup> na sua emissão de partículas.

### iii) Execução de mais repetições e de diferentes ensaios com o MSLI:

De forma a obter conclusões mais fundamentadas relativamente à distribuição dimensional das partículas de fármaco emitidas pelas diversas câmaras de expansão, seria importante efetuar mais repetições dos ensaios com o MSLI.

Dos 3 modelos avaliados segundo este ensaio experimental, 2 deles foram submetidos aos testes apenas uma vez, pelo que a significância dos seus resultados não é tão sólida quanto desejável.

Alargar a gama de dispositivos avaliados segundo este ensaio também seria importante, uma vez que aqueles que foram testados neste estudo pertencem todos à categoria das câmaras anti-estáticas.

Nos ensaios Full-Dose foram utilizados 3 caudais diferentes para determinar como variava a emissão de fármaco em função do fluxo de sucção de ar. No caso dos testes com o MSLI, a adoção de caudais diferentes também seria interessante, uma vez que permitiria avaliar o MMAD das partículas em diferentes circunstâncias.

A adição de componentes à instalação iria também potenciar a realização de ensaios de fluxo variável com o MSLI. Esta seria a situação mais próxima da realidade já que mimetiza todo o ciclo respiratório humano e permite, posteriormente, avaliar as dimensões das partículas de salbutamol. Em anexo, é possível consultar um esquema da instalação que permitiria a realização de tais testes (figura L.1), a qual foi já sugerida num outro estudo [103].

Adicionalmente, a adição de mais estágios ao MSLI seria também benéfica. Os resultados obtidos indicam que grande parte da massa coletada está nos últimos andares do equipamento, daí que o acréscimo de estágios permitiria ter uma ideia mais clara das dimensões das frações mássicas de salbutamol coletado.

### iv) Complementar resultados com simulações CFD:

As simulações computacionais são um recurso importante no estudo do escoamento e deposição de partículas nas vias pulmonares. A utilização de ferramentas informáticas em paralelo com as atividades experimentais seria interessante para verificar se existe convergência dos resultados obtidos em ambos os casos.

A obtenção de resultados através de *software* de simulação da dinâmica de fluidos seria útil, mais concretamente para relacionar com as características morfológicas da pluma de *spray* registadas com a câmara de alta velocidade.

Para além dos tópicos anteriormente referidos, algumas análises mais elementares seriam também interessantes, nomeadamente:

- Avaliar experimentalmente o efeito da aplicação do surfactante aniónico aos dispositivos;
- Utilizar um solvente diferente e comparar os resultados com aqueles obtidos com NaOH 0.01 M;
- Avaliar resultados com fármacos diferentes e estabelecer uma comparação com aqueles apresentados neste trabalho, de forma a determinar qual a influência do princípio ativo no desempenho das câmaras de expansão.



# CAPÍTULO 6

---

*BIBLIOGRAFIA*





## BIBLIOGRAFIA

- [1] Asthma G. I. for, 2014, Global strategy for asthma management and prevention © 2014.
- [2] Fliesler N., 2013, "The obesity-asthma connection: A link in the innate immune system?" [Online]. Available: <http://vectorblog.org/2013/12/the-obesity-asthma-connection-a-link-in-the-innate-immune-system/>.
- [3] Masoli M., Fabian D., Holt S., and Beasley R., 2004, "The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report.," *Allergy*, **59**(5), pp. 469–78.
- [4] Global Initiative for Asthma, 2012, Global strategy for asthma management and prevention, GINA.
- [5] Malo J., C L., Gautrin D., and Labrecque M., 2004, "Occupational asthma," *Curr. Opin. Pulm. Med.*
- [6] Strachan D. P., and Cook D. G., 1998, "Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies," *Thorax*, **53**(3), pp. 204–212.
- [7] Society A. T., 2000, "What Constitutes an Adverse Health Effect of Air Pollution?," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **161**, pp. 665–673.
- [8] Dezateux C., Stocks J., Dundas I., and Fletcher M. E., 1999, "Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma.," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **159**(2), pp. 403–10.
- [9] Oliveira R. F., Teixeira J. C., Marques H. M. C., and Teixeira S. F. C. F., 2013, "An experimental setup for API assessment of a valved holding chamber device," *Proceedings of the ASME 2013 International Mechanical Engineering Congress & Exposition - IMECE2013*, ASME, San Diego, California, USA, p. 8.
- [10] Hickey A. J., and Thompson D. C., 2003, "Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series," *Pharm. Inhal. Aerosol Technol.*, **134**.
- [11] "Human Respiratory System" [Online]. Available: <http://www.qldscienceteachers.com/junior-science/biology/respiratory-system>.
- [12] Weibel E. R., 1963, *Morphometry of the Human Lung*, Springer Berlin Heidelberg, New York, USA.
- [13] Abreu S., 2007, "Study of different spacers for pressurized inhalers," University of Minho.

- [14] Sanders M., 2007, "Inhalation therapy: an historical review," *Prim. care Respir. J.*, **16**(2), pp. 71–81.
- [15] Brody T. M., Larner J., and Minneman K. P., 1997, *Human Pharmacology: Molecular To Clinical*, Mosby, Atlanta, Georgia USA.
- [16] Terzano C., 2001, "Pressurized metered dose inhalers and add-on devices.," *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **14**(5), pp. 351–66.
- [17] Sarma K. M., Bankobeza G. M., and Mulumba M. A., 2000, *The Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer*, Nairobi, Kenya.
- [18] Newman S., Pitcairn G., Steed K., Harrison a, and Nagel J., 1999, "Deposition of fenoterol from pressurized metered dose inhalers containing hydrofluoroalkanes.," *J. Allergy Clin. Immunol.*, **104**(6), pp. S253–7.
- [19] Camargos P. A. M., 2004, "Hidrofluoralcano como propelente dos aerossóis pressurizados de dose medida: histórico , deposição pulmonar , farmacocinética , eficácia e segurança," *J. Pediatr. (Rio. J.)*, pp. 441–446.
- [20] Amirav I., and Newhouse M. T., 2012, "Deposition of small particles in the developing lung.," *Paediatr. Respir. Rev.*, **13**(2), pp. 73–8.
- [21] Newman P., 1985, "Aerosol Deposition Considerations in Inhalation Therapy."
- [22] De Boer a H., Gjaltema D., Hagedoorn P., and Frijlink H. W., 2002, "Characterization of inhalation aerosols: a critical evaluation of cascade impactor analysis and laser diffraction technique.," *Int. J. Pharm.*, **249**(1-2), pp. 219–31.
- [23] Douglas W. Cooper P. D., 2010, "Particle Size Distributions" [Online]. Available: [http://www.inhalation.net/Publications/particle\\_size\\_distributions.htm](http://www.inhalation.net/Publications/particle_size_distributions.htm).
- [24] "How Particles Deposit in the Respiratory Tract" [Online]. Available: <http://www.radiation-scott.org/deposition/particles.htm>.
- [25] Pereira Muchão F., and Ribeiro Ferreira da Silva Filho L. V., 2010, "Advances in inhalation therapy in pediatrics," *J. Pediatr. (Rio. J.)*, **86**(5).
- [26] Scottish Intercollegiate Guidelines Network, and British Thoracic Society, 2011, *British guideline on the management of asthma: A national clinical guideline*, UK.
- [27] Brocklebank D., Ram F., Wright J., Barry P. W., Gates C., Davies L., Douglas G., Muers M., Smith D., and White J., 2001, "Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a

- systematic review of the literature.," *Health Technol. Assess. (Rockv).*, **5**(26), pp. 1–149.
- [28] Longest P. W., Tian G., Walenga R. L., and Hindle M., 2012, "Comparing MDI and DPI aerosol deposition using in vitro experiments and a new stochastic individual path (SIP) model of the conducting airways," *Pharm. Res.*, **29**(6), pp. 1670–88.
- [29] Barry P. W., and O'Callaghan C., 2003, "The influence of inhaler selection on efficacy of asthma therapies.," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **55**(7), pp. 879–923.
- [30] Piper Medical Products, 2014, "METER DOSE INHALER (MDI) TESTING" [Online]. Available: <http://www.pipermedical.com/mdi.html>.
- [31] 2014, "What Is a Dry Powder Inhaler?" [Online]. Available: <http://www.wisegeek.net/what-is-a-dry-powder-inhaler.htm>.
- [32] "Nebulizer Treatments for COPD: A Procedural Overview" [Online]. Available: <http://copd.answers.com/treatments/nebulizer-treatments-for-copd-a-procedural-overview>.
- [33] Stein S. W., Sheth P., Hodson P. D., and Myrdal P. B., 2014, "Advances in metered dose inhaler technology: hardware development.," *AAPS PharmSciTech*, **15**(2), pp. 326–38.
- [34] Newman S. P., 2005, "Principles of metered-dose inhaler design.," *Respir. Care*, **50**(9), pp. 1177–90.
- [35] Smyth H., 2003, "The influence of formulation variables and the performance of alternative propellant-driven metered dose inhalers," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **55**, pp. 807–828.
- [36] Dewar A. L., Stewart A., Cogswell J. J., and Connett G. J., 1999, "A randomised controlled trial to assess the relative benefits of large volume spacers and nebulisers to treat acute asthma in hospital," *Arch. Dis. Child.*, **80**(5), pp. 421–423.
- [37] Rodriguez-Martinez C. E., Sossa-Briceño M. P., and Castro-Rodriguez J. a, 2012, "Comparison of the bronchodilating effects of albuterol delivered by valved vs. non-valved spacers in pediatric asthma.," *Pediatr. Allergy Immunol.*, **23**(7), pp. 629–35.
- [38] Finlay W. H., Zuberbuhler P., and Mandl M., 1997, "Particle Size Measurements for the Space-Chamber Metered Dose Inhaler Holding Chamber Compared with Aerochamber and Metered Dose Inhaler Alone," *J. Aerosol Med.*, **10**(3), pp. 213–219.

- [39] Oliveira R. F., Teixeira S., Silva L. F., Teixeira J. C., and Antunes H., 2010, "Study of a Pressurized Metered-dose Inhaler Spray Parameters in Fluent <sup>TM</sup>," **II**.
- [40] Finlay W. H., 2001, *The mechanics of inhaled pharmaceutical aerosols: an introduction*, Academic Press.
- [41] Myrdal P. B., Sheth P., and Stein S. W., 2014, "Advances in metered dose inhaler technology: formulation development," *AAPS PharmSciTech*, **15**(2), pp. 434–55.
- [42] Clark A. R., 1991, "METERED ATOMISATION FOR RESPIRATORY DRUG DELIVERY," Loughborough University of Technology.
- [43] Bisgaard H., Anhøj J., and Wildhaber J. H., 2001, "Spacer Devices," *Drug Delivery to the Lung*, H. Bisgaard, C. O'Callaghan, and G.C. Smaldone, eds., Marcel Dekker, Inc., pp. 389 – 414.
- [44] Smyth H., Hickey A. J., Brace G., Barbour T., Gallion J., and Grove J., 2006, "Spray pattern analysis for metered dose inhalers I: Orifice size, particle size, and droplet motion correlations," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **32**(9), pp. 1033–1041.
- [45] Fink J. B., 2000, "Metered-dose inhalers, dry powder inhalers, and transitions," *Respir. Care*, **45**(6), pp. 623–635.
- [46] Pedersen S., Hansen O. R., and Fuglsang G., 1990, "Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler.," *Arch. Dis. Child.*, **65**(3), pp. 308–10.
- [47] O'Callaghan C., and Barry P. W., 1997, "The science of nebulised drug delivery," *Thorax*, **52 Suppl 2**(Suppl 2), pp. S31–44.
- [48] Leversha A. M., Campanella S. G., Aickin R. P., and Asher M. I., 2000, "Costs and effectiveness of spacer versus nebulizer in young children with moderate and severe acute asthma," *J. Pediatr.*, **136**(4), pp. 497–502.
- [49] Newman S. P., 2004, "Spacer devices for metered dose inhalers," *Clin. Pharmacokinet.*, **43**(6), pp. 349–360.
- [50] National Heart Lung and Blood Institute, 2007, *Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*, Bethesda.
- [51] Chew N. Y., and Chan H. K., 2000, "The effect of spacers on the delivery of metered dose aerosols of nedocromil sodium and disodium cromoglycate.," *Int. J. Pharm.*, **200**(1), pp. 87–92.
- [52] Abreu S., Silva L., Teixeira S. F. C. F., Antunes H., Marques H., and Ramalhete N., 2008, "Experimental Study and CFD Analysis of the Volumatic," *ASME*

- 2008 3rd Frontiers in Biomedical Devices Conference, ASME, Irvine, California, USA, pp. 97–103.
- [53] Abreu S., 2007, “Study of different spacers for pressurized inhalers,” University of Minho.
- [54] Sprigge E., and Affairs P., 2014, “Non uniform deposition of pMDI aerosol in a large volume spacer by.”
- [55] Newman S. P., 2004, “Spacer devices for metered dose inhalers,” *Clin. Pharmacokinet.*, **43**(6), pp. 349–360.
- [56] Schumacher M. J., “ALLERGY AND ASTHMA IN THE SOUTHWESTERN UNITED STATES” [Online]. Available: <http://allergy.peds.arizona.edu/southwest/devices/inhalers-asthma/azmacort.htm>.
- [57] 2014, “OptiHaler MDI Drug Delivery System” [Online]. Available: [http://medtoyou.com/OptiHaler\\_MDI\\_Drug\\_Delivery\\_System\\_-\\_For\\_use\\_with\\_Metered\\_Dose\\_Inhalers.html](http://medtoyou.com/OptiHaler_MDI_Drug_Delivery_System_-_For_use_with_Metered_Dose_Inhalers.html).
- [58] “ProChamber™ Valved Holding Chamber” [Online]. Available: [http://extww02a.cardinal.com/us/en/distributedproducts/ASP/HS2003-050.asp?cat=med\\_surg](http://extww02a.cardinal.com/us/en/distributedproducts/ASP/HS2003-050.asp?cat=med_surg).
- [59] Newman S. P., 2006, “Aerosols,” *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, G.J. Laurent, and S.D. Shapiro, eds., Elsevier, pp. 58–64.
- [60] Von Hollen D., and Vlswanath A., 2013, “VALVED HOLDING CHAMBER INCLUDING VALVE RETENTION SYSTEM,” **1**(61), pp. 1–15.
- [61] Lieberman E., 2013, “Assessment of One-way Valve Efficiency in the OptiChamber Diamond VHC During Exhalation,” pp. 1–5.
- [62] Berg E., Madsen J., and Bisgaard H., 1998, “<I>In vitro</I> performance of three combinations of spacers and pressurized metered dose inhalers for treatment in children,” *Eur. Respir. J.*, **12**(2), pp. 472–476.
- [63] ElMallah M. K., and Hendeles L., 2012, “Delivery of Medications by Metered Dose Inhaler Through a Chamber/Mask to Young Children with Asthma,” *Pediatr. Allergy. Immunol. Pulmonol.*, **25**(4), pp. 236–240.
- [64] Bisgaard H., Anhøj J., Klug B., and Berg E., 1995, “A non-electrostatic spacer for aerosol delivery,” *Arch. Dis. Child.*, **73**(3), pp. 226–30.
- [65] Levin M. E., Chb M. B., and Allerg D., 2011, “O ptimal aerosol delivery,” **24**(1), pp. 27–30.

- [66] Usmani O. S., Biddiscombe M. F., and Barnes P. J., 2005, "Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size.," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **172**(12), pp. 1497–504.
- [67] Bisgaard H., O'Callaghan C., and Smaldone G. C., 2001, *Drug Delivery to the Lung*, Marcel Dekker, Inc., New York, USA.
- [68] Protection C., 2002, "GUIDANCE DOCUMENT ON THE DETERMINATION OF PARTICLE SIZE DISTRIBUTION , FIBRE LENGTH AND DIAMETER DISTRIBUTION OF."
- [69] Fink J. B., Dhand R., Grychowski J., Fahey P. J., and Tobin M. J., 1999, "Reconciling in vitro and in vivo measurements of aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation and defining efficiency-enhancing factors.," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **159**(1), pp. 63–8.
- [70] Fok T. F., Lam K., Ng P. C., So H. K., Cheung K. L., Wong W., and So K. W., 1998, "Randomised crossover trial of salbutamol aerosol delivered by metered dose inhaler, jet nebuliser, and ultrasonic nebuliser in chronic lung disease.," *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, **79**(2), pp. F100–4.
- [71] Finlay W. H., 1998, "Inertial sizing of aerosol inhaled during pediatric tidal breathing from an MDI with attached holding chamber," *Int. J. Pharm.*, **168**(2), pp. 147–152.
- [72] Zanker D., Cuoghi E., Singh D., Ehlich H., Sommerer K., Jürgen J., Kieckbusch T., and Paul C., 2013, "IN VITRO DOSE DELIVERY PERFORMANCE OF GLYCOPYRRONIUM USING REPRESENTATIVE INSPIRATORY FLOW PROFILES DERIVED FROM COPD PATIENTS," *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.*, **26**(2), p. A-1-A-69.
- [73] Kwok P. C. L., Collins R., and Chan H.-K., 2006, "Effect of spacers on the electrostatic charge properties of metered dose inhaler aerosols," *J. Aerosol Sci.*, **37**(12), pp. 1671–1682.
- [74] International M. D., 2014, "In vitro Performance of Space Chamber Plus™ and Compact Space Chamber Plus™ compared with Aerochamber Plus Flow Vu™ Anti-static, and Aerochamber Plus Flow Vu™."
- [75] Barry P. W., and O'Callaghan C., 1997, "Inhalational drug delivery from seven different spacer devices," *Thorax*, **52**(6), pp. 835–840.
- [76] Spurny K. R., 1999, "Methods of Aerosol Measurement before the 1960s," *Analytical Chemistry of Aerosols*, CRC Press, pp. 3–23.
- [77] Corporation M., 2008, "Pharmaceutical Impactor ( NGI ) User Guide," **8140**.

- [78] 2014, "Copley Scientific" [Online]. Available: <http://www.copleyscientific.com/editorials.asp?c=78&d=3>.
- [79] Liebert M. A., Zak M., Sc D. M., Bisgaard H., and Al Z. A. K. E. T., 1999, "Mathematical Model of Aerosol," **12**(3), pp. 187–196.
- [80] Newhouse M. T., 1997, "Inhalation drug delivery from seven different spacer devices.," *Thorax*, **52**(6), pp. 585–6.
- [81] Lipworth B. J., and Clark D. J., 1998, "Early lung absorption profile of non-CFC salbutamol via small and large volume plastic spacer devices.," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **46**(1), pp. 45–8.
- [82] Barry P. W., and O'Callaghan C., 1995, "The Optimum Size and Shape of Spacer Devices for Inhalational Therapy," *J. Aerosol Med.*, **8**(3), pp. 303–305.
- [83] Dewsbury N. J., Kenyon C. J., and Newman S. P., 1996, "The effect of handling techniques on electrostatic charge on spacer devices: A correlation with in vitro particle size analysis," *Int. J. Pharm.*, **137**(2), pp. 261–264.
- [84] Dubus J. C., Guillot C., and Badier M., 2003, "Electrostatic charge on spacer devices and salbutamol response in young children," *Int. J. Pharm.*, **261**(1-2), pp. 159–164.
- [85] Wildhaber J. H., Devadason S. G., Hayden M. J., James R., Dufty A. P., Fox R. A., Summers Q. A., and LeSouëf P. N., 1996, "Electrostatic charge on a plastic spacer device influences the delivery of salbutamol," *Eur. Respir. J.*, **9**(9), pp. 1943–1946.
- [86] Finlay W. H., and Zuberbuhler P. C., 1999, "In Vitro Comparison of Salbutamol Hydrofluoroalkane (AiroMir) Metered Dose Inhaler Aerosols Inhaled during Pediatric Tidal Breathing from Five Valved Holding Chambers," *J. Aerosol Med.*, **12**(4), pp. 285–291.
- [87] Janssens H. M., Devadason S. G., Hop W. C., LeSouëf P. N., De Jongste J. C., and Tiddens H. a, 1999, "Variability of aerosol delivery via spacer devices in young asthmatic children in daily life.," *Eur. Respir. J.*, **13**(4), pp. 787–91.
- [88] Anhøj J., Bisgaard H., and Lipworth B. J., 1999, "Effect of electrostatic charge in plastic spacers on the lung delivery of HFA-salbutamol in children.," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **47**(3), pp. 333–6.
- [89] Mitchell J., and Dolovich M. B., 2012, "Clinically relevant test methods to establish in vitro equivalence for spacers and valved holding chambers used with pressurized metered dose inhalers (pMDIs).," *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.*, **25**(4), pp. 217–42.

- [90] DeHaan W. ., and Finlay W. ., 2004, "Predicting extrathoracic deposition from dry powder inhalers," *J. Aerosol Sci.*, **35**(3), pp. 309–331.
- [91] Longest P. W., and Xi J., 2007, "Computational investigation of particle inertia effects on submicron aerosol deposition in the respiratory tract," *J. Aerosol Sci.*, **38**(1), pp. 111–130.
- [92] Xi J., and Longest P. W., 2008, "Numerical predictions of submicrometer aerosol deposition in the nasal cavity using a novel drift flux approach," *Int. J. Heat Mass Transf.*, **51**(23-24), pp. 5562–5577.
- [93] Zhang Z., Kleinstreuer C., Donohue J. F., and Kim C. S., 2005, "Comparison of micro- and nano-size particle depositions in a human upper airway model," *J. Aerosol Sci.*, **36**(2), pp. 211–233.
- [94] Tropea C., Yarin A. L., and Foss J. F., 2007, *Springer Handbook of Experimental Fluid Mechanics*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- [95] 2014, "salbutamol free base(CAS No. 18559-94-9)" [Online]. Available: <http://www.guidechem.com/reference/dic-19658.html>.
- [96] Foss S. A., and Keppel J. W., 1999, "In Vitro Testing of MDI Spacers: A Technique for Measuring Respirable Dose Output with Actuation In-Phase or Out-of-Phase with Inhalation," *Respir. Care*, **44**(12), pp. 1474–1485.
- [97] Goncalves T. M., Alhanout K., Nicolay A., Dubus J.-C., de Santana D. P., and Andrieu V., 2013, "Comparative in vitro performance of three small-volume valved holding chambers with beclomethasone/formoterol pressurized metered dose inhaler.," *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.*, **26**(4), pp. 223–7.
- [98] Chambers V. H., Med M., Soue T. J. Le, Devadason S. G., and Ph D., 2010, "Validation of Methodology for Recording Breathing and Simulating Drug Delivery Through Spacers," *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.*, **23**(5), pp. 311–322.
- [99] Finlay W. H., and Zuberbuhler P., 1998, "In Vitro Comparison of Beclomethasone and Salbutamol Metered-Dose Inhaler Aerosols Inhaled During Pediatric Tidal Breathing From Four Valved Holding Chambers," *Chest*, **114**(6), pp. 1676–1680.
- [100] O'Callaghan C., Lynch J., Cant M., and Robertson C., 1993, "Improvement in sodium cromoglycate delivery from a spacer device by use of an antistatic lining, immediate inhalation, and avoiding multiple actuations of drug.," *Thorax*, **48**(6), pp. 603–6.



- [101] Chavez A., McCracken A., and Berlinski A., 2010, "Effect of face mask dead volume, respiratory rate, and tidal volume on inhaled albuterol delivery,," *Pediatr. Pulmonol.*, **45**(3), pp. 224–9.
- [102] Verbanck S., Vervaeet C., Schuermans D., and Vincken W., 2004, "Aerosol Profile Extracted from Spacers as a Determinant of Actual Dose,," *Pharm. Res.*, **21**(12), pp. 2213–2218.§
- [103] Oliveira R. F., Teixeira J. C., Marques H. M. C., and Teixeira S. F. C. F., 2013, "An experimental setup for API assessment of a valved holding chamber device,," *Proceedings of the ASME 2013 International Mechanical Engineering Congress & Exposition - IMECE2013*, ASME, San Diego, California, USA, p. 8.
- [104] Rahmatalla M. F., Zuberbuhler P. C., Lange C. F., and Finlay W. H., 2002, "In vitro effect of a holding chamber on the mouth-throat deposition of QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate),," *J. aerosol Med.*, **15**(4), pp. 379–385.
- [105] Janssen R., Weda M., Ekkelenkamp M. B., Lammers J.-W. J., and Zanen P., 2002, "Metal versus plastic spacers: an in vitro and in vivo comparison,," *Int. J. Pharm.*, **245**(1-2), pp. 93–8.
- [106] Wildhaber J. H., Devadason S. G., Hayden M. J., James R., Dufty A. P., Fox R. A., Summers Q. A., and LeSouëf P. N., 1996, "Electrostatic charge on a plastic spacer device influences the delivery of salbutamol,," *Eur. Respir. J.*, **9**(9), pp. 1943–1946.
- [107] Barry P. W., and O'Callaghan C., 1999, "A comparative analysis of the particle size output of beclomethasone dipropionate, salmeterol xinafoate and fluticasone propionate metered dose inhalers used with the Babyhaler, Volumatic and Aerochamber spacer devices,," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **47**(4), pp. 357–360.
- [108] Mitchell J. P., 2013, *Good Cascade Impactor Practices, AIM and EDA for Orally Inhaled Products*, Springer US, Boston, MA.
- [109] Rivedal N. H., and Haugen N. E. L., 2011, "The effect of turbulence on the particle impaction on a cylinder in a cross flow."
- [110] Christopher D., Dey M., Lyapustina L., Mitchell J., Stein S., Tougas T., and Oort M. Van, "ALTERNATIVE APPROACHES FOR MMAD DETERMINATION ( Keep it simple – Do the right thing )," p. 5.
- [111] 2014, "DuPont™ Suva® refrigerants," p. 23.
- [112] Bronzino E. J. D., and Johnson A. T., 2000, "Respiratory System,," *The Biomedical Engineering Handbook*, CRC Press, Boca Raton.



# CAPÍTULO 7

---

*ANEXO*



## ANEXO A – Característica do Propelente HFA-134a

As características físico-químicas do propelente que envolve as partículas de salbutamol na fase líquida têm um impacto determinante nos valores obtidos experimentalmente. Algumas dessas características mais relevantes estão expostas na tabela A.1 e foram obtidas através de informação cedida pela empresa americana DuPont™ [111].

Tabela A.1. Características físico-químicas do propelente HFA-134a. (Adaptado de [111])

### Propriedades Físicas do propelente HFA-134a

Nome químico	Etano, 1,1,1,2-Tetrafluoro
Fórmula química	CH <sub>2</sub> FCF <sub>3</sub>
Massa molecular	102.03
Ponto de ebulição [°C]	-26.1 @ 1 atm
Ponto de congelamento [°C]	-103.3
Massa Volúmica (estado líquido, kg/m <sup>3</sup> )	1206 @ 25 °C
Massa Volúmica (estado saturação, kg/m <sup>3</sup> )	5.25 @ ponto de ebulição
Poder calorífico [estado líquido, kJ/kg.K]	1.44
Pressão de vapor [kPa]	666.1 @ 25 °C
Viscosidade (estado líquido mPA.S)	0.202
Viscosidade (estado gasoso mPA.S)	0.012 @ 1 atm
Potencial de degradação de ozono	0

## ANEXO B – Modelo de Weibel

Tabela B.1. Parâmetros dimensionais de cada geração identificada no modelo de Weibel e respetiva velocidade de passagem do ar. (Adaptado das referências [10,112])

Região	Geração	Diâmetro [mm]	Comprimento [mm]	Área de secção [cm <sup>2</sup> ]	Velocidade [cm/s]
Traqueia	0	18	120	2.5	150
Brônquio principal	1	12	47.6	2.3	0.03
Brônquios secundários	2	8	19.0	2.1	0.015
Brônquios terciários	3	6	7.6	2.0	0.015
Brônquios subsegmentares	4	4	12.7	2.4	0.02
Brônquios pequenos	5-10	1.3	4.6	13.4	-
Bronquíolos	11-13	0.8	2.7	44.5	-
Bronquíolos terminais	14-15	0.7	2.0	113.0	0.15
Bronquíolos respiratórios	16-18	0.5	1.2	534.0	0.1
Conduitas alveolares	19-22	0.4	0.8	5880.0	-
Sacos alveolares	23	0.4	0.6	118000.0	-



**ANEXO C – Características de funcionamento da bomba de vácuo**

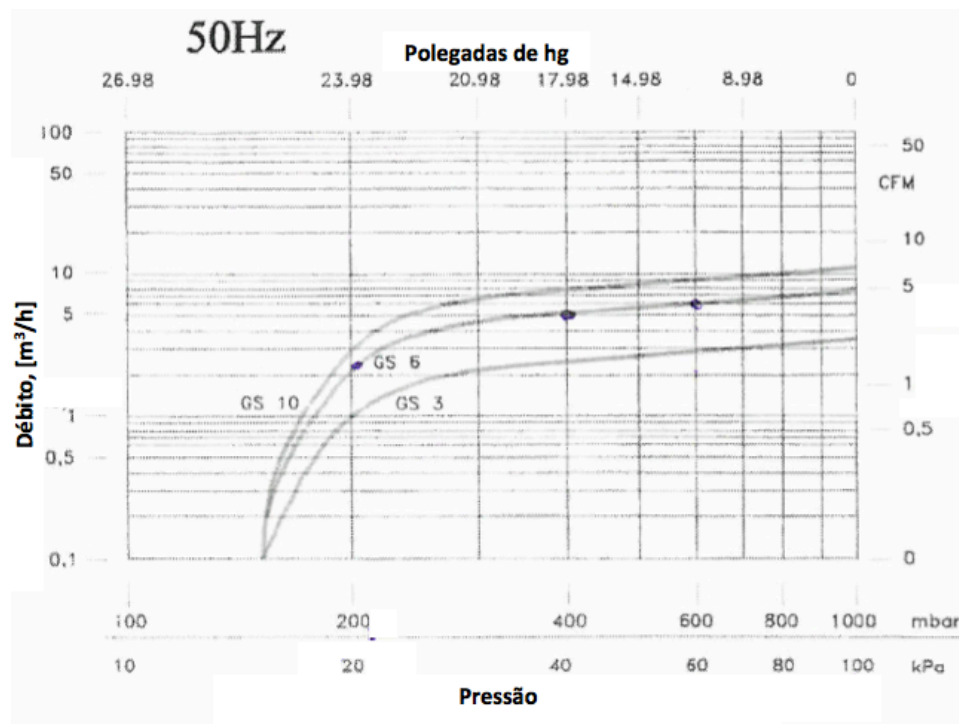


Figura C.1. Características de funcionamento da bomba de vácuo

Tabela C.1. Características da bomba de vácuo GS6 extraídas do manual de instruções do fabricante (GEV).

**Características do modelo GS6**

Frequência [Hz]	50
Caudal Máximo [m³/h]	7.4
Vácuo Máximo [mbar]	150
Voltagem Nominal [V]	230/400
Potência Nominal [kW]	0.37
Velocidade Máxima [r.p.m.]	1450
Nível de ruído [db(A)]	60
Peso [kg]	15



**ANEXO D – Fármaco coletado por estágio, Eficiência e Dose Emitida, a 26 L/min**

Tabela D.1. Percentagem da dose total e fração mássica depositada em cada um dos estágios da instalação experimental, para 8 dispositivos diferentes, a 26 L/min.

Dispositivo	Estágio						Total Recolhido
	pMDI		Câmara de Expansão		Filtro + Porta-Filtros		
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	
Vortex <sup>®</sup>	0.225	10.116	0.941	42.497	1.047	47.337	95.39
	±	± 0.325	±	± 1.506	± 0.039	± 1.824	± 1.637
	0.009		0.042				
AeroChamber Plus <sup>®</sup>	0.228	10.357	1.169	53.263	0.803	36.381	94.778
	±	± 0.740	±	± 6.095	± 0.153	± 6.166	± 2.504
	0.020		0.111				
OptiChamber Diamond <sup>®</sup>	0.233	10.152	1.284	55.971	0.782	33.877	99.100
	±	± 0.139	±	± 3.815	± 0.116	± 3.839	± 4.173
	0.008		0.053				
Volumatic <sup>®</sup>	0.226	9.786	1.278	55.336	0.792	34.878	95.39
	±	± 1.902	±	± 12.559	± 0.295	± 13.687	± 4.367
	0.053		0.325				
SpaceChamber Plus <sup>®</sup>	0.229	10.203	1.241	55.268	0.775	34.529	96.775
	±	± 1.218	±	± 4.963	± 0.126	± 5.319	± 3.757
	0.028		0.127				
Compact SpaceChamber Plus <sup>®</sup>	0.268	11.864	1.428	62.650	0.586	25.486	98.348
	±	± 3.599	±	± 2.301	± 0.152	± 5.867	± 3.115
	0.075		0.015				
NebuChamber <sup>®</sup>	0.247	11.079	1.244	55.805	0.756	33.116	96.864
	±	± 1.982	±	± 10.621	± 0.306	± 12.533	± 6.905
	0.037		0.190				
A2A Spacer <sup>®</sup>	0.231	10.122	1.404	61.251	0.658	28.627	98.854
	±	± 1.671	±	± 7.844	± 0.205	± 8.908	± 2.787
	0.033		0.180				

Tabela D.2. Eficiência e Dose Emitida das 8 diferentes câmaras de expansão avaliadas, a 26 L/min.

<b>Dispositivo</b>	<b>Eficiência [%]</b>	<b>Dose Emitida [%]</b>
Vortex <sup>®</sup>	52.67	47.31
AeroChamber Plus <sup>®</sup>	40.72	36.50
SpaceChamber Plus <sup>®</sup>	38.44	34.52
Volumatic <sup>®</sup>	38.26	34.49
OptiChamber Diamond <sup>®</sup>	37.85	34.01
NebuChamber <sup>®</sup>	37.80	33.64
A2A Spacer <sup>®</sup>	31.91	28.70
Compact SpaceChamber Plus <sup>®</sup>	29.10	25.68

**ANEXO E – Fármaco coletado por estágio, a 26 L/min**

Tabela E.1. Percentagem da dose total e fração mássica depositada em cada um dos estágios da instalação experimental, para 3 dispositivos diferentes, a 15, 26 e 40 L/min.

Dispositivo	Estágio						Total Recolhido
	PMDI		Câmara de Expansão		Filtro + Porta-Filtros		
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	
15 L/min							
Vortex®	0.297	14.196	1.172	55.973	0.627	29.831	90.337
	± 0.018	± 1.036	± 0.072	± 3.545	± 0.110	± 4.561	± 4.023
AeroChamber Plus®	0.276	18.872	1.146	53.560	0.722	33.569	92.412
	± 0.031	± 1.325	± 0.091	± 4.157	± 0.123	± 4.663	± 5.634
SpaceChamber Plus®	0.242	11.467	1.060	50.512	0.800	38.021	90.566
	± 0.033	± 1.106	± 0.063	± 3.144	± 0.090	± 3.620	± 4.464
26 L/min							
Vortex®	0.225	10.116	0.941	42.497	1.047	47.337	95.39
	± 0.009	± 0.325	± 0.042	± 1.506	± 0.039	± 1.824	± 1.637
AeroChamber Plus®	0.228	10.357	1.169	53.263	0.803	36.381	94.778
	± 0.020	± 0.740	± 0.111	± 6.095	± 0.153	± 6.166	± 2.504
SpaceChamber Plus®	0.229	10.203	1.241	55.268	0.775	34.529	96.775
	± 0.028	± 1.218	± 0.127	± 4.963	± 0.126	± 5.319	± 3.757
40 L/min							
Vortex®	0.291	13.005	1.074	48.017	0.873	38.979	96.437
	± 0.009	± 0.122	± 0.058	± 2.947	± 0.075	± 2.982	± 2.084
AeroChamber Plus®	0.213	9.568	1.101	49.254	0.920	41.178	96.320
	± 0.004	± 0.495	0.104	± 2.580	± 0.082	± 2.452	± 6.565
SpaceChamber Plus®	0.210	9.211	1.161	50.662	0.913	40.127	98.426
	± 0.018	± 0.952	± 0.198	± 7.102	± 0.148	± 6.870	± 5.775

**ANEXO F – Fármaco coletado por estágio, a fluxo de ar variável**

Tabela F.1. Percentagem da dose total e fração mássica depositada em cada um dos estágios da instalação experimental, para 8 dispositivos diferentes, a fluxo de ar variável.

Dispositivo	Estágio						Total Recolhido
	pMDI		Câmara de Expansão		Filtro + Porta-Filtros		
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	
Vortex <sup>®</sup>	0.401	17.956	1.479	65.453	0.376	16.591	97.264
	± 0.023	± 1.961	± 0.184	± 3.500	± 0.093	± 3.555	± 9.415
AeroChamber Plus <sup>®</sup>	0.428	20.025	1.352	62.902	0.367	17.073	92.560
	± 0.029	± 2.330	± 0.101	± 1.889	± 0.026	± 0.470	± 4.221
OptiChamber Diamond <sup>®</sup>	0.358	16.965	1.369	64.815	0.385	18.219	91.060
	± 0.055	± 2.508	± 0.124	± 4.317	± 0.053	± 2.236	± 5.664
Volumatic <sup>®</sup>	0.390	19.249	1.432	70.358	0.210	10.392	87.558
	± 0.056	± 3.136	± 0.054	± 5.820	± 0.052	± 2.758	± 2.408
SpaceChamber Plus <sup>®</sup>	0.365	16.669	1.399	64.040	0.423	19.291	94.275
	± 0.032	± 0.828	± 0.058	± 2.115	± 0.051	± 1.600	± 5.087
Compact SpaceChamber Plus <sup>®</sup>	0.383	17.782	1.412	65.541	0.361	16.677	92.930
	± 0.020	± 0.968	± 0.077	± 3.178	± 0.075	± 3.110	± 4.041
NebuChamber <sup>®</sup>	0.445	21.434	1.271	60.843	0.369	17.723	89.850
	± 0.049	± 3.060	± 0.120	± 3.726	± 0.021	± 1.265	± 3.541
A2A Spacer <sup>®</sup>	0.453	21.769	1.433	69.010	0.187	9.221	89.332
	± 0.066	± 2.473	± 0.135	± 3.571	± 0.080	± 4.552	± 4.487

**ANEXO G – Fármaco coletado por estágio do MSLI, a 30 L/min**

Tabela G.1. Percentagem da dose total e fração mássica depositada em cada um dos estágios da instalação experimental, para 3 dispositivos diferentes, a 30 L/min.

Estágio		Dispositivo		
		Vortex <sup>®</sup>	AeroChamber Plus <sup>®</sup>	OptiChamber Diamond <sup>®</sup>
pMDI	[mg]	0.432 ± 0.140	0.452 ± 0.000	0.437 ± 0.000
	[%]	13.267 ± 1.076	10.590 ± 0.000	10.782 ± 0.000
Câmara de Expansão	[mg]	1.736 ± 0.525	2.016 ± 0.000	2.284 ± 0.000
	[%]	53.801 ± 3.131	47.235 ± 0.000	56.353 ± 0.000
Garganta Metálica	[mg]	0.142 ± 0.040	0.227 ± 0.000	0.367 ± 0.000
	[%]	4.468 ± 0.388	5.319 ± 0.000	9.055 ± 0.000
Estágio 1 (Pré-separador)	[mg]	0.033 ± 0.006	0.032 ± 0.000	0.096 ± 0.000
	[%]	1.143 ± 0.442	0.750 ± 0.000	2.369 ± 0.000
Estágio 2	[mg]	0.031 ± 0.005	0.083 ± 0.000	0.039 ± 0.000
	[%]	1.019 ± 0.147	1.945 ± 0.000	0.962 ± 0.000
Estágio 3	[mg]	0.110 ± 0.034	0.250 ± 0.000	0.139 ± 0.000
	[%]	3.720 ± 1.398	5.858 ± 0.000	3.430 ± 0.000
Estágio 4	[mg]	0.042 ± 0.024	0.389 ± 0.000	0.011 ± 0.000
	[%]	1.258 ± 0.510	9.114 ± 0.000	0.271 ± 0.000
Estágio 5 (Filtro)	[mg]	0.670 ± 0.160	0.819 ± 0.000	0.68 ± 0.000
	[%]	21.323 ± 1.687	19.189 ± 0.000	16.778 ± 0.000
<b>Total Recolhido</b>	[%]	84.417 ± 1.767	93.620 ± 0.000	88.860 ± 0.000

**ANEXO H – Percentagem de fármaco coletado no MSLI em função dos cut-off-diameters, a 30 L/min**

Tabela H.1. Correspondência entre as frações percentuais de fármaco coletadas nos 4 estágios do MSLI e os respetivos *cut-off-diameters*, para 3 dispositivos diferentes, a 30 L/min.

		Vortex <sup>®</sup>	AeroChamber Plus <sup>®</sup>	OptiChamber Diamond <sup>®</sup>
Massa MSLI+Filtro	[mg]	0.886	1.573	0.965
9.19 > $\phi$ > 4.81		3.725	2.034	9.948
4.81 < $\phi$ < 2.19		3.500	5.277	4.041
2.19 < $\phi$ < 1.20	[%]	12.415	15.893	14.404
$\phi$ < 1.20		80.361	76.796	71.606
FPD ( $\phi$ < 4.81)		26.690	36.106	21.441

**ANEXO I – Matriz dos resultados experimentais obtidos**

Tabela I.1. Matriz dos vários resultados obtidos para os dispositivos avaliados em função das condições experimentais em que foram testados.

		Vortex <sup>®</sup>	AeroChamber Plus <sup>®</sup>	OptiChamber Diamond <sup>®</sup>	Volumatic <sup>®</sup>	SpaceChamber Plus <sup>®</sup>	Compact SpaceChamber Plus <sup>®</sup>	NebuChamber <sup>®</sup>	A2A Spacer <sup>®</sup>
		<b>EFICIÊNCIA, <math>\eta_q</math> [%]</b>							
<b>CAUDAL [L/MIN]</b>	15	34.9	38.7			43.0			
	26	52.7	40.7	37.9	38.3	38.4	29.1	37.8	31.9
	40	44.8	45.5			44.0			
	Variável	20.7	21.3	21.9	12.8	23.2	20.4	22.5	11.5
		<b>DOSE EMITIDA, <math>DE_q</math> [%]</b>							
<b>CAUDAL [L/MIN]</b>	15	29.9	33.7			38.1			
	26	47.3	36.5	34.0	34.5	34.5	25.7	33.6	28.7
	40	39.0	41.2			40.0			
	Variável	16.7	17.1	18.2	10.3	19.3	16.7	17.7	9.0
		<b>DOSE EXPIRADA, %DP [%]</b>							
		-3.2	1.9	8.0	11.4	1.0	5.4	7.0	9.5
		<b>QUEDA DE EFICIÊNCIA, <math>\Delta\eta_{26-var}</math> [%]</b>							
		23.8	20.3	15.9	25.5	18.6	8.7	15.3	31.5

## ANEXO J – Protótipo CAD do dispositivo de fixação do pMDI a uma câmara de expansão

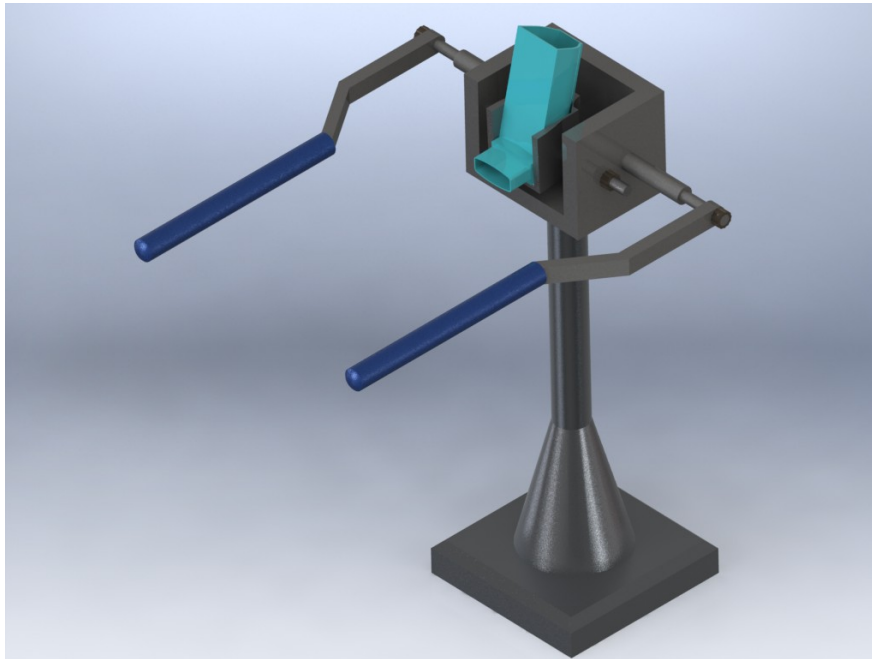


Figura J.1. Protótipo do dispositivo de fixação do pMDI a uma câmara de expansão.

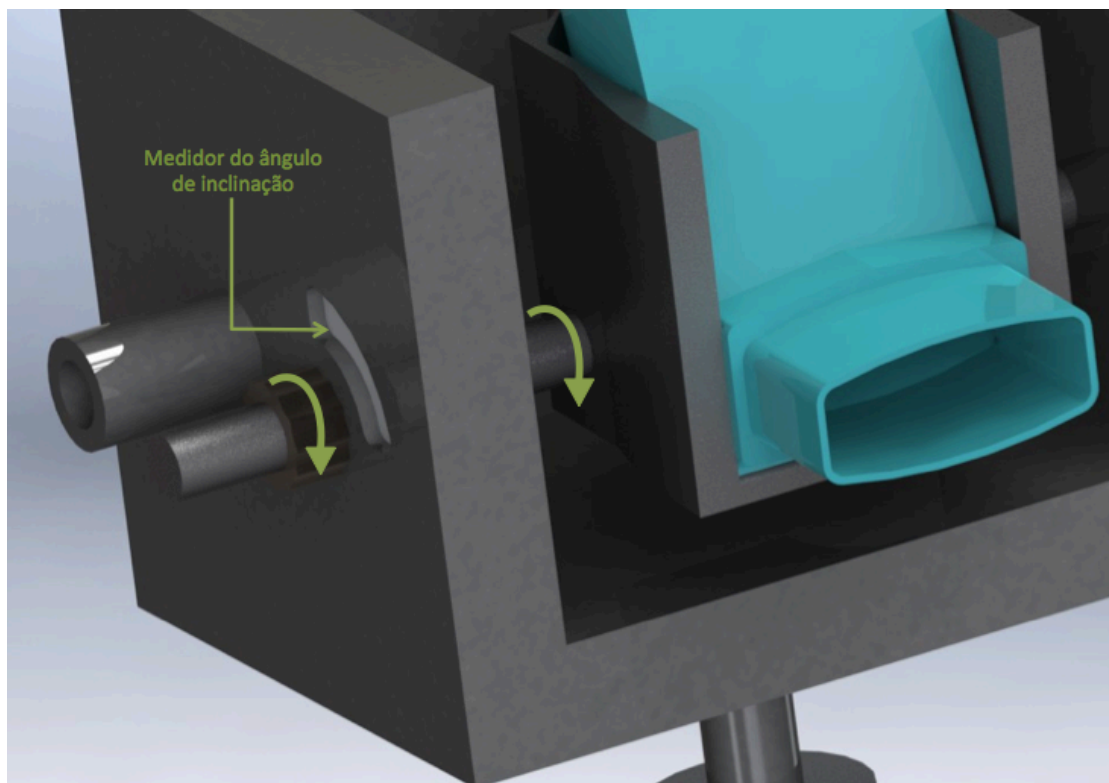


Figura J.2. Mecanismo de regulação do ângulo de atuação do pMDI.



## ANEXO L – Esquema do mecanismo de mimetização da respiração humana para avaliação do MMAD

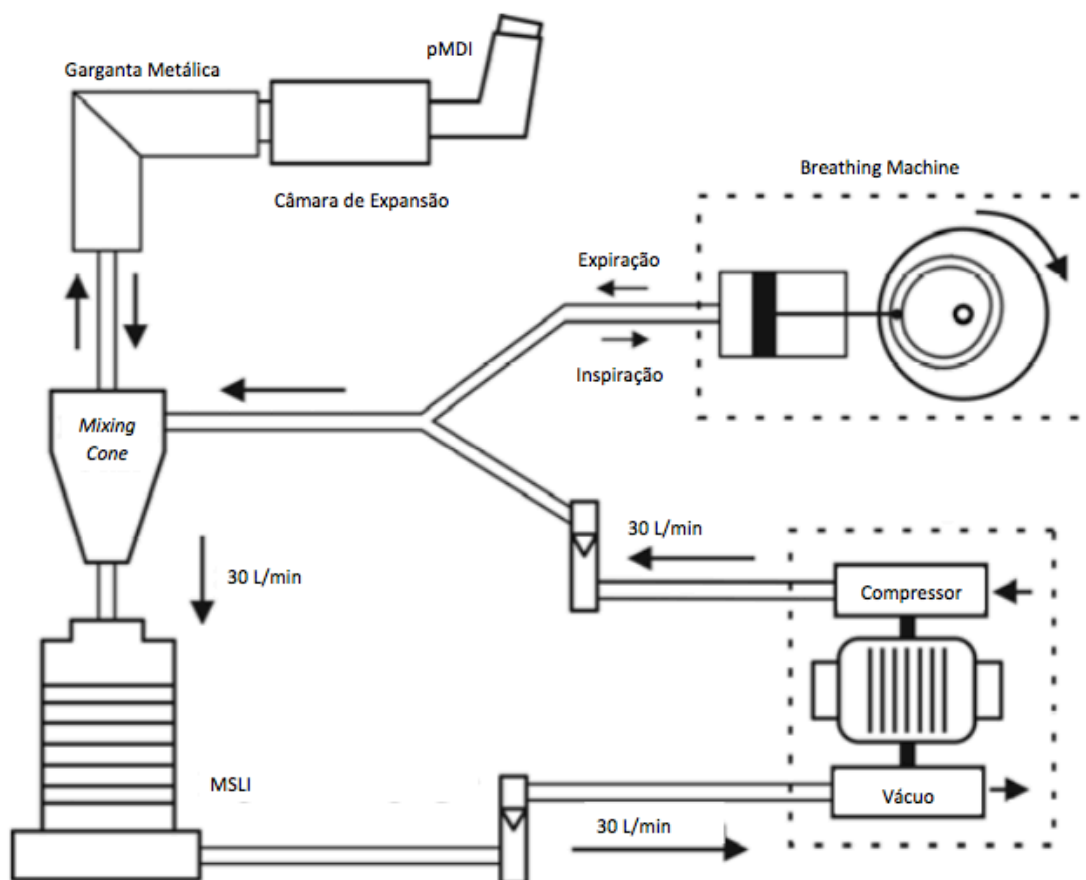


Figura L.1. Esquema do mecanismo para simulação do ciclo respiratório humano, com inspiração e expiração e que permite a avaliação do MMAD das partículas coletadas. A instalação é composta por *Breathing Machine*, compressor, bomba de vácuo, motor elétrico, MSLI, *Mixing Cone*, garganta metálica e conjunto pMDI + câmara de expansão.