

Gyógyszerkiülepedés numerikus szimulációja realisztikus gyerek felsőlégúti modellekben

Investigation of drug deposition in realistic pediatric oral airway models using numerical methods

SÁFRÁNY Péter, PhD hallgató¹, HŐS Csaba, egyetemi tanár¹

¹1111, Budapest, Műegyetem rkp. 3. D. épület 3. emelet, Tel.: +36 1 463 1680, E-mail: psafrany@hds.bme.hu, hos.csaba@gpk.bme.hu

Abstract

In the case of inhaled medicines, it is particularly important that the medicine released from the inhaler does not settle in the upper airways but reaches the lower airways. The amount of medicine that reaches the lower airways depends on factors such as the geometry of the patient's airways. The mouth and throat are one of the most important areas, as this is where the velocity of inhaled air is highest. In children, there are few CT scans and geometries available to study individual parameters. One possible solution would be to use scaled adult airway geometries. To determine the applicability, the flow field and particle deposition in a characteristic child and a realistic adult geometry are compared.

Keywords: CFD, drug delivery, inhaled aerosol, particle deposition

Kivonat

Az inhalációs gyógyszerek bejuttatása során különösen fontos, hogy az pipából kijutó gyógyszer ne a felső légúton ülepedjen ki, hanem lejusson a tüdőhörgőkbe. A hörgőkbe lejutó gyógyszer mennyiség többek közt függ a beteg légútjának geometriájától. Az egyik legmeghatározóbb szakasz a szájüreg és a torok, hiszen itt a legnagyobb az inhalált levegő sebessége. Gyerekek esetében az egyénfüggő paraméterek vizsgálatára kevés CT (computed tomography) felvétel és geometria áll rendelkezésre. Erre egy lehetséges megoldást jelentene skálázott felnőtt légútgeometriák használata. Az alkalmazhatóság megállapítása érdekében egy karakterisztikus gyerek és egy realisztikus felnőtt geometriában kialakuló áramlási tér és részecskekiülepedési kép kerül összehasonlításra.

Kulcsszavak: CFD, gyógyszeradagolás, belélegzett aeroszol, részecske kiülepedés

1. BEVEZETÉS

A légúti megbetegedések kezelésére általános az inhalációs gyógyszerkészítmények használata. Azonban ezek legnagyobb hátránya, hogy a célterületen valójában kiülepedő gyógyszer mennyiség jelentősen eltérhet a beadott kimért dózistól (pl.: kimért dózisú inhalátorok). Ennek oka, hogy a gyógyszercepppek, részecskék kiülepedése függ az inhalátor megszívása és a gyógyszer beadása közti koordinációtól, az inhalációs hullámformától, illetve még a beteg légúti geometriájától is. Egy pMDI (pressurized metered dose inhaler) inhalátor elsütéséhez hozzávetőlegesen 30-40 N erővel kell lenyomni a kanisztort [9], ezért a koordináció különösen nehézkes gyerekek és idősek esetén. A European Respiratory Society ajánlása szerint az pMDI-k esetén a megszívási térfogatáramnak legalább 30 L/min-nek kell lennie [8], azonban ez szintén gyerekeknek és időseknek, főképp asztmás roham közben nehezen teljesíthető lehet. A régóta használt általános depozíciós modellek mint, *International Commission on Radiological Protection* (ICRP) által bemutatott [10] modell, vagy az úgynevezett *single path* modell és a sztochasztikus modell főként a részecske méretének és a megszívás térfogatáramának függvényében számolják a kiülepedett gyógyszer mennyiséget [5]. Az egyénfüggő légúti geometriai sajátosságok hatásának a figyelembe vétele azonban jelenleg csak numerikus szimulációk segítségével lehetséges.

Ezekhez a szimulációkhoz egy beteg CT (computed tomography) vagy MRI (magnetic resonance imaging) felvételekből szegmentálással visszaépített 3D légút geometriája szükséges. Felnőttekről készült

CT felvételeket tartalmazó adatbázisok elérhetők de gyerekek esetében a sugárzás elkerülése végett kevesebb felvétel készül és azok nehezen hozzáférhetők. Ahogy az már említve lett, az inhalációs gyógyszer beadása és megszívása különösen gyerekeknél esetleges, a lejutó mennyiség beadásról beadásra jelentősen eltérhet. Ahhoz, hogy egyénfüggő geometriai sajátosságok vizsgálhatók legyenek gyerekek esetében és így részletesebb képet kaphassunk a kiüledést befolyásoló tényezőkről, több különböző geometrián végzett szimuláció vagy mérés szükséges.

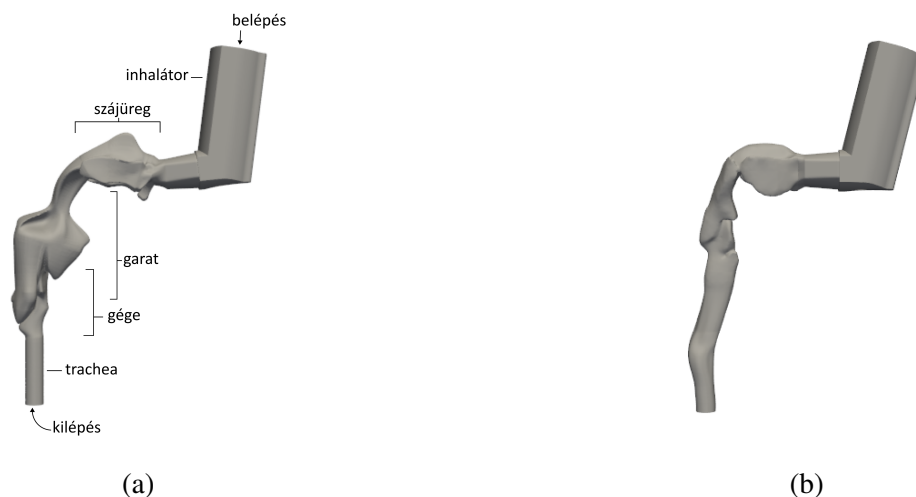
A különböző geometriák előállításának egy lehetséges módja, a meglévő felnőtt geometriák skálázása. Az ICRP által közzétett kiadvány szerint a légutak geometriája 2 éves korra kialakul és csak a mérete változik a tüdőkapacitás növekedésével. A mellkason kívüli légutak méretei (pl.: szájüreg, torok) a trachea átmérőjével skálázható [10]. Golshahi és Finlay [3] az Idealizált Alberta Torok modellt a térfogat és felület alapján megalkotott karakterisztikus átmérő szerint módosította és az így kapott geometriában kiüledő részecskék megfeleltek a 6-14 évesek esetében kapott átlagos kiüledési értékekkel. Ugyanakkor Kolewe és társai [6] megmutatták, hogy pl. a hangszalágrés alaki tulajdonságai a korral változnak és ez jelentősen befolyásolhatja a kialakuló áramlást a torokban, ami megkérdőjelezi az átméretezés alkalmazhatóságát.

A skálázás hatásának vizsgálatára jelen munkában egy 5 éves gyerek és egy skálázott felnőtt szájüreg-torok geometriában kialakuló áramlási jellemzők és depozíciós kép kerül bemutatásra.

2. NUMERIKUS MODELLEZÉS

2.1. Geometria és numerikus háló

Az itt bemutatott két geometria közül az 5 éves gyerek karakterisztikus szájüreg-torok geometriája az [1] honlapon közzétett modellt, míg a felnőtt geometria a SimInhale referencia tanulmányban [7] használt realisztikus modellt, továbbiakban *geom1* és *geom2*. A felnőtt geometria mérete arányosan lett csökkentve, úgy, hogy a trachea átmérője a gyerek modellével legyen egyenlő. Mind a két geometriához egy általános pMDI eszköz lett hozzáadva a szájnál, az így kapott két geometria látható az 1. ábrán. A *geom1* esetében a trachea nem függőleges ami hálózás szempontjából hátrányos, ezért az inhalátor hozzáadása után az 8°-al elforgatásra került. A legfőbb eltérés a két geometria között, hogy a *geom1* esetében a szájüreg és a garat rész is több anatómiai részletet tartalmaz, továbbá a szájüreg garat átmenetnek kisebb görbülete van.



1. ábra. Szimulációkhoz használt geometriák: 5 éves gyerek - *geom1* (a) és skálázott felnőtt - *geom2* (b)

A numerikus háló az OpenFOAM beépített *snappyHexMesh* hálózójával készült. A hálózás során mindkét esetben négy határréteg cella került hozzáadásra, amelynél az első cella magassága a lokális cellaméret 20%-a. Előzetesen hálófüggtelenségi vizsgálat készült amely, megmutatta, hogy a *geom1* 4.8m, a *geom2* 3.7m cellával történő felbontása megfelelő a vizsgálatokhoz.

2.2. Áramlástan szimulációk

Az áramlás numerikus szimulációja OpenFOAM segítségével készült. A peremfeltételek a belépésnél 30 L/min térfogatáram és *zeroGradient* nyomás, a kilépésnél 0 Pa statikus nyomás és *zeroGradient* sebesség. A turbulencia modellezése a $k - \omega$ SST turbulenciamodell használatával, a belépésnél 1% turbulencia intenzitással a falaknál pedig a *omegaWallFunction* használatával történt.

Spasov és társai [11] megmutatták, hogy az ingadozó mennyiségek nagy szerepet játszanak a kiülepedésben. Ezért javaslatuk alapján időfüggő szimulációk készültek és az időlépések között az áramlást leíró mennyiségek átlagolásra kerültek. A 0.25 másodperc hosszú tranziens szimulációk *pimpleFoam* megoldó használatával történtek.

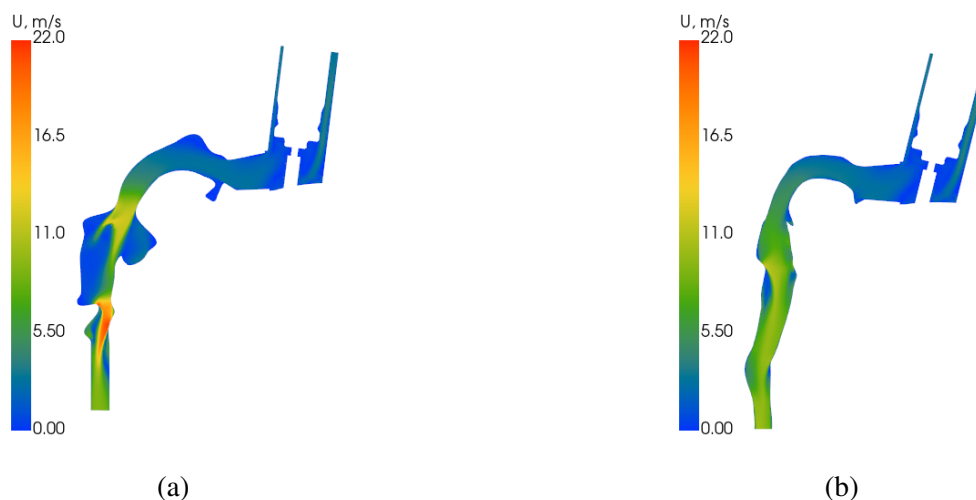
2.3. Részecskék mozgásának és kiülepedésének szimulációja

A depozíciós szimulációk során az átlagolt áramlási térben passzív részecskék mozgása lett megoldva az *icoUncoupledKinematicParcelFoam* megoldó segítségével. A részecskék bejuttatása az inhalátorból 7° -os félkúpszögben 40 m/s sebességgel 0.1 másodperc hosszan történt [12] és [13] megfelelően. A szimulációk során összesen 180000 részecske került bejuttatásra egyenletes méreteloszlással. Bár egy valós inhalátor által generált részecske-méreteloszlás nem egyenletes, azonban a kiülepedés vizsgálatának szempontjából az egyenletes eloszlás szimulációja előnyösebb. A részecskék legkisebb átmérője $1\ \mu\text{m}$ a legnagyobb $15\ \mu\text{m}$ volt. A turbulencia hatásának figyelembe vételére a *stochasticDispersionRAS* diszperziós modell került használatra. A szimulációk a kiülepedett részecskeszám állandósulásáig futottak.

3. EREDMÉNYEK

3.1. Sebesség és turbulens kinetikus energia eloszlás

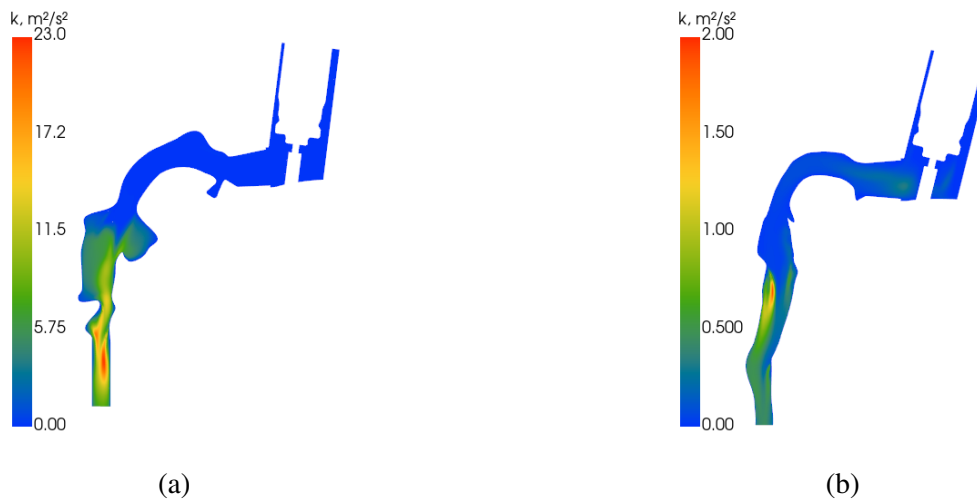
A felső légutakban a részecskék kiülepedése főként a tehetetlenség miatti ütközés és a turbulencia által hajtott diszperzió miatt történik [2]. Egy részecske impakció általi kiülepedését az áramlás sebessége, a diszperzió általi kiülepedését az áramlás turbulens kinetikus energiája (TKE) határozza meg. A 2. ábrán a sebességeloszlások láthatók a függőleges metszetben. A szájüregben közel azonos sebességek alakulnak ki, azonban garat gége szakaszban a *geom1*-ben nagy sebességű leválások és pangó zónák alakulnak ki. Ezzel szemben a *geom2* esetében az áramlás jobban kitölti a keresztmetszetet egyenletesebb és kisebb magnitúdójú sebességeloszlást eredményezve. A turbulens kinetikus energia látható a 3. ábrán. A szájüregben nincs jelentős eltérés, azonban a *geom1* garat és gége szakaszában közel tízszer nagyobb TKE alakul ki mint az *geom2* esetében.



2. ábra. Sebességeloszlás a függőleges metszetben *geom1* (a) és *geom2* (b) esetén

3.2. Kiülepedés

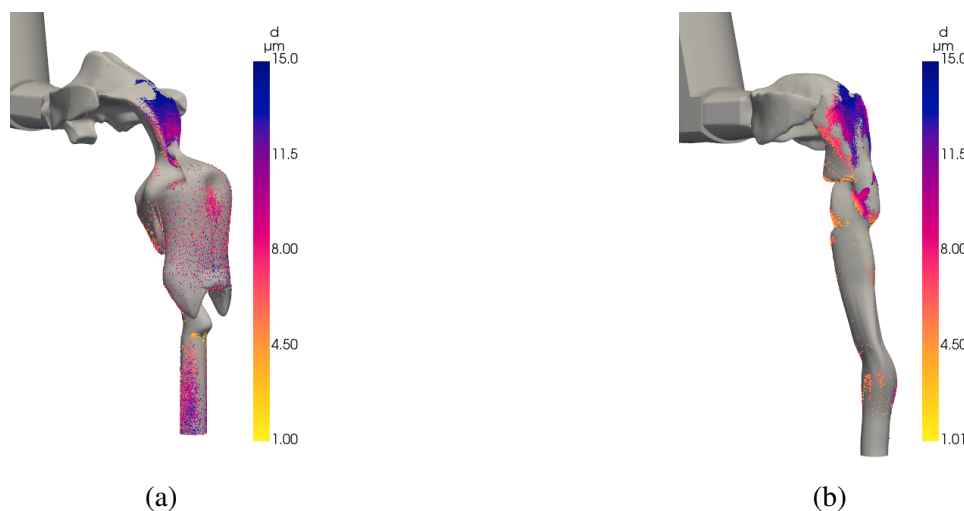
Mivel a gyógyszer bejuttatásakor az a cél, hogy a felső légutakban minél kevesebb részecske ülepedjen ki, ezért fontos megvizsgálni, hogy az adott geometriában mi okozza a depozíciót. A 4. ábrán a vizsgált két geometriában kiülepedő részecskék helye és mérete látható. A *geom1* esetében a $\approx 10\ \mu\text{m}$ -nél nagyobb részecskék többsége a szájüreg hátsó falán ülepedik ki. A kisebb átmérőjű részecskék közül jelentős mennyiség ülepedik ki a garatban és a trachea falán elszórtan. Ezzel szemben a *geom2* esetében sokkal lokalizáltabb a részecskék depozíciója. Mindkét esetben a szájüreg hátsó falán lévő kiülepedés magyarázható azzal, hogy a szájüregben kialakuló sebesség nagyobb mint amit a $\approx 10\ \mu\text{m}$ átmérőjű részecskék követni tudnak, így a tehetetlenségük miatt lesodródhatnak az áramvonalról és görbülettől függetlenül kiülepednek. A *geom1* esetében az elszórtan kiülepedő részecskék helyei jó egyezést mutatnak a nagy turbulens kinetikus energiájú helyekkel.



3. ábra. Turbulens kinetikus energia eloszlás a függőleges metszetben *geom1* (a) és *geom2* (b) esetén

Ebből következik, hogy a *geom2* esetében az alacsony TKE magyarázza azt, hogy miért marad lokalizált a kiülepedés.

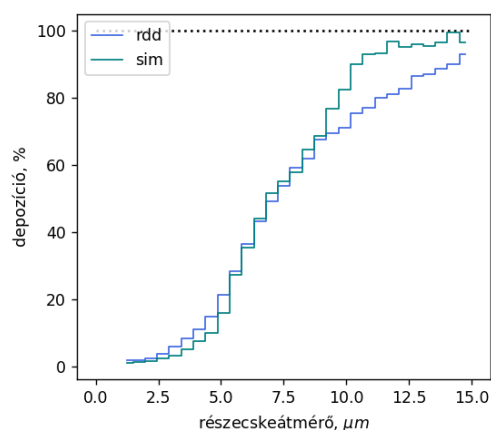
A kiülepedő részecskék százalékos arányának méret szerinti eloszlása látható az 5. ábra (a) paneljén. Látható, hogy a két geometriában közel azonos darabszámú részecske ülepedett ki minden mérettartományban és a hisztogramok azonos trendet követnek. A két geometriában kiülepedő részecskeszám egymáshoz képesti viszonyát jobban mutatja 5. ábra (b) panelje, ahol a *geom2*-ben deponált egyes mérettartományokba eső részecskeszám a *geom1*-ben kapott megfelelő darabszámokkal van normálva. Elmondható, hogy a $6\ \mu\text{m}$ -nél kisebb tartományban a *geom2*-ben közel 30% - 40%-al kevesebb részecske ülepedett ki. Azonban itt fontos megjegyezni, hogy ebben a mérettartományban alapvetően kicsi a kiülepedési szám, így kis különbség is nagy relatív eltéréshez vezet. A 6 és $10\ \mu\text{m}$ közti átmérőjű részecskék kiülepedésében nincs számottevő eltérés, azonban $10\ \mu\text{m}$ fölött a *geom2*-ben több részecske deponált. Fontos azonban, hogy mind a két geometriában kapott depozíciós eredmény követi a Golshahi és társai [4] által különböző életkorú gyerekek CT felvételeiből készült replikákban kijelölt trendeket. Ezzel alapot adva annak, hogy a skálázott felnőtt geometriák alkalmasak gyerek kiülepedési vizsgálatokra.



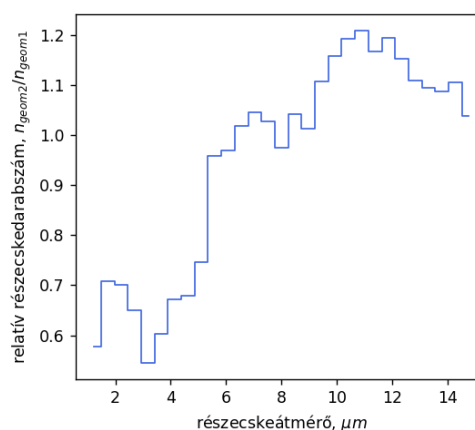
4. ábra. Kiülepedett részecskék *geom1* (a) és *geom2* (b) esetén

4. ÖSSZEFOGLALÁS

Jelen munkában bemutatásra került egy gyerek és egy skálázott felnőtt geometriában kialakuló áramlási és kiülepedési kép. Bár a két geometriában a depozíciót meghatározó sebesség és turbulens kinetikus energia jelentősen eltért, a kiülepedett részecskék méreteloszlásában ez nem okozott számottevő különbséget.



(a)



(b)

5. ábra. Kiülepedett részecskék méreteloszlása (a) és a *geom1* geometriában kiülepedett részecskeszámokkal normált *geom2* geometriában kiülepedett részecskeszám (b)

Elmondható, hogy a skálázott geometrián kapott eredmény követte az átlagos gyerek felső légúti kiülepedési trendeket. Ahhoz azonban, hogy a skálázott felnőtt légúti geometriák alkalmassága a gyerek kiülepedési szimulációkra általánosan kijelenthető legyen, vizsgálatok szükségesek további felnőtt geometriákon és a teljes inhalációt lefedő térfogatáramokon.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A KDP-IKT-2023-900-I1-00000957/00000003 számú projekt a kulturális és innovációs minisztérium nemzeti kutatási fejlesztési és innovációs alapból nyújtott támogatásával, a KDP-2023 pályázati program finanszírozásában valósult meg.

A publikáció, illetve az annak keretében ismertetett tudományos eredmény a Richter Gedeon Nyrt. által létrehozott Richter Gedeon Talentum Alapítvány (székhely: 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.) támogatásával, „Richter Gedeon kiválósági PhD Ösztöndíj” keretében készült.

Köszönetet mondunk a Digitális Kormányzati Fejlesztési és Projektmenedzsment Kft-nek a magyarországi Komondor HPC létesítményhez való hozzáférés biztosításáért.

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- [1] Rdd online - aerosol testing equipment. Online; accessed 5 March 2025.
- [2] Warren H. Finlay. Chapter 2 - particle size distributions. In Warren H. Finlay, editor, *The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols (Second Edition)*, pages 5–19. Academic Press, London, second edition, 2019.
- [3] L. Golshahi and W. H. Finlay. An idealized child throat that mimics average pediatric oropharyngeal deposition. *Aerosol Science and Technology*, 46(5):i–iv, 2012.
- [4] L. Golshahi, M.L. Noga, and W.H. Finlay. Deposition of inhaled micrometer-sized particles in oropharyngeal airway replicas of children at constant flow rates. *Journal of Aerosol Science*, 49:21–31, 2012.
- [5] Werner Hofmann. Modelling inhaled particle deposition in the human lung—a review. *Journal of Aerosol Science*, 42(10):693–724, 2011.
- [6] Emily L. Kolewe, Saurav Padhye, Ian R. Woodward, Yu Feng, Jenna W. Briddell, and Catherine A. Fromen. A pediatric upper airway library to evaluate interpatient variability of in silico aerosol deposition. *AAPS PharmSciTech*, 24:1–13, 8 2023.
- [7] P. Koullapis, S.C. Kassinos, J. Muela, C. Perez-Segarra, J. Rigola, O. Lehmkuhl, Y. Cui, M. Sommerfeld, J. Elcner, M. Jicha, I. Saveljic, N. Filipovic, F. Lizal, and L. Nicolaou. Regional aerosol deposition in the human airways: The siminhale benchmark case and a critical assessment of in silico methods. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 113:77–94, 2018. A special issue dedicated to COST Action SimInhale: cross-disciplinary perspective on the current state of the art and challenges in pulmonary drug delivery.
- [8] B.L. Laube, H.M. Janssens, F.H.C. de Jongh, S.G. Devadason, R. Dhand, P. Diot, M.L. Everard, I. Horvath, P. Navalesi, T. Voshaar, and H. Chrystyn. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *European Respiratory Journal*, 37(6):1308–1417, 2011.
- [9] Hideo Nakada, Tohru Aomori, and Mayumi Mochizuki. Effect of a lever aid on hand strength required for using a handheld inhaler correctly. *International Journal of Pharmaceutics*, 596:120249, 2021.

- [10] International Commission on Radiological Protection(ICRP). Human respiratory tract model for radiological protection. *ICRP Publication 66. Ann. ICRP 24 (1-3)*, 1994.
- [11] G. H. Spasov, R. Rossi, A. Vanossi, C. Cottini, and A. Benassi. A critical analysis of the cfd-dem simulation of pharmaceutical aerosols deposition in extra-thoracic airways. *International Journal of Pharmaceutics*, 629:122331, 12 2022.
- [12] Mohamed Talaat, Xiuhua Si, and Jinxiang Xi. Effect of mdi actuation timing on inhalation dosimetry in a human respiratory tract model. *Pharmaceutics*, 15(1), 2022.
- [13] Árpád Farkas, Alpár Horváth, Attila Kerekes, Attila Nagy, Szilvia Kugler, Lilla Tamási, and Gábor Tomisa. Effect of delayed pmdi actuation on the lung deposition of a fixed-dose combination aerosol drug. *International Journal of Pharmaceutics*, 547(1):480–488, 2018.