

Modelování dýchacích cest jako nástroj pro účinnější inhalační léčbu

FRANTIŠEK LÍZAL

*Odbor termomechaniky a techniky prostředí
Fakulta strojního inženýrství
Vysoké učení technické v Brně*

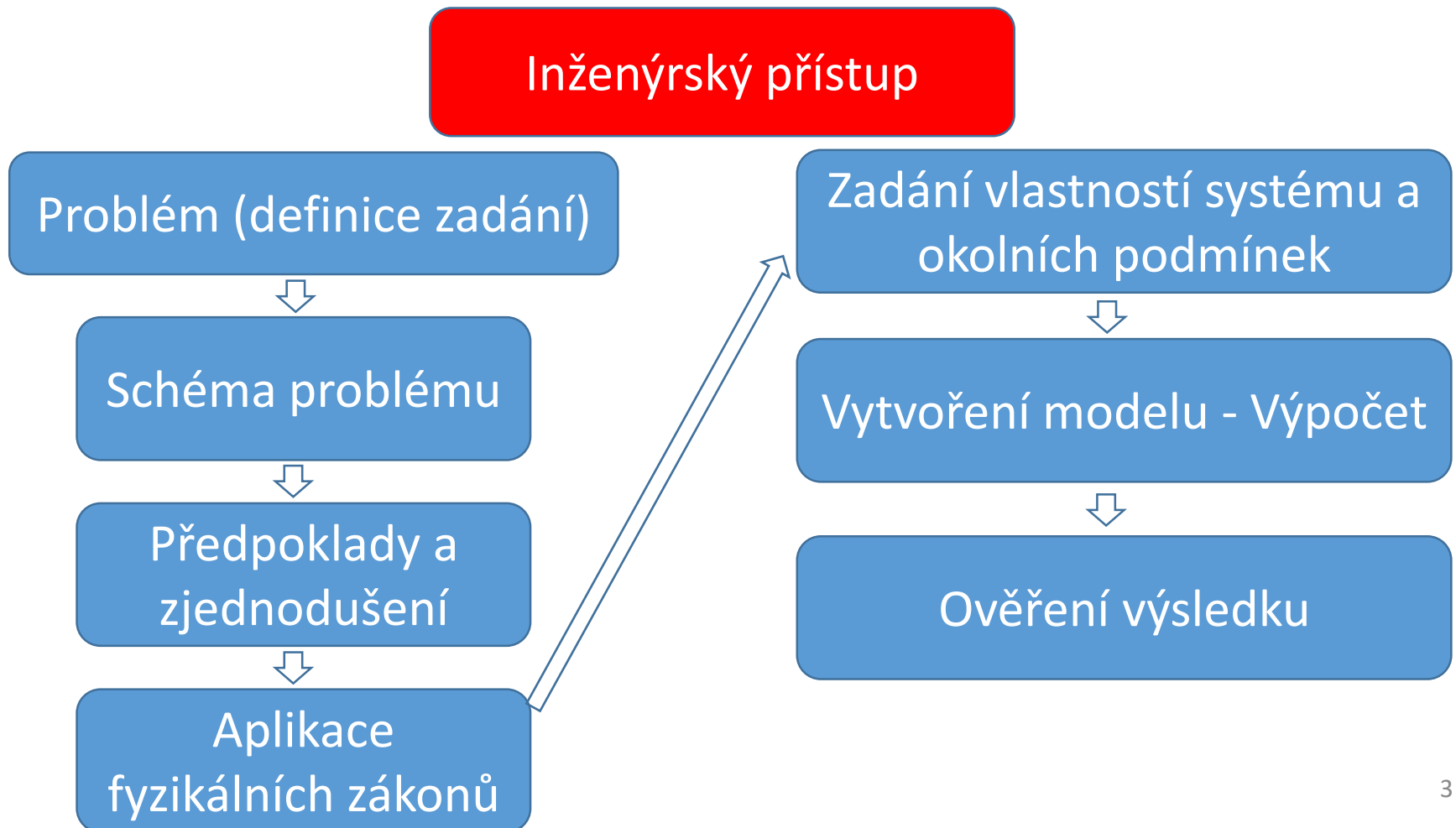
Září 2019

Obsah přednášky

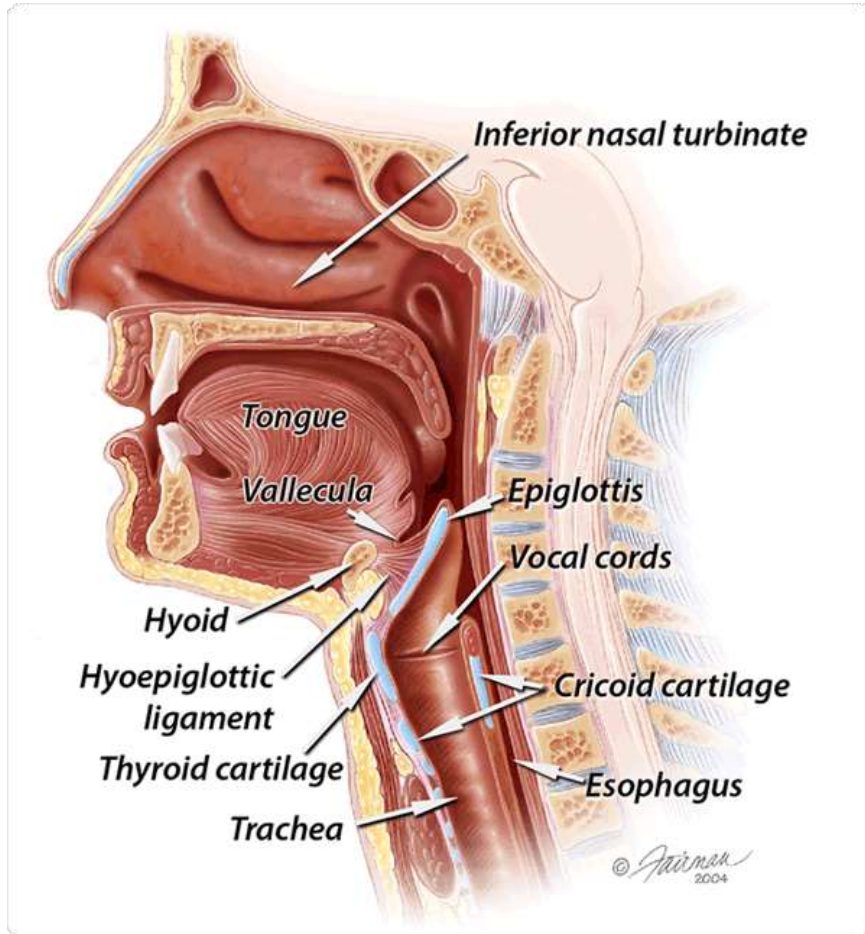
1. Inženýrský přístup – teorie
2. Konkrétní aplikace – mechanismy usazování částic v plicích
3. Brněnský model plic – experimenty a počítačové modelování
4. Jak funguje počítačové modelování
5. Inhalovaný inzulin – příběh velkého selhání
6. Potenciál – aktuální výzvy

Inženýři ve farmacii a medicíně – pohroma nebo přínos?

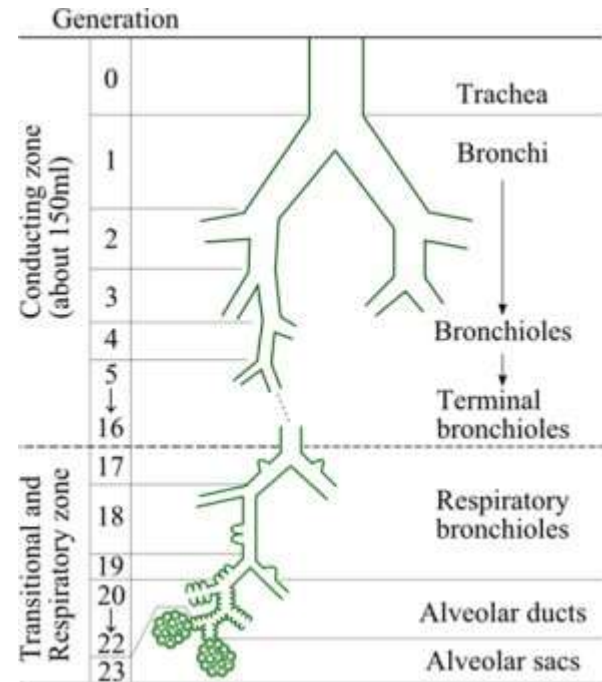
- Rozdílné jazyky (terminologie) - rozdílný způsob myšlení
- Rozdílný způsob řešení problémů



Dýchací systém a mechanismy depozice



<https://cz.pinterest.com/pin/821203313281922157/>



Hiroyuki Hirahara, Katsuya Iwazaki, Mahtab U. Ahmed, Masanori Nakamura.

Numerical Analysis of Air Flow in Dichotomous Respiratory Channel with Asymmetric Compliance under HFOV Condition* (2011) Journal of Fluid Science and Technology 6(6):932-948

Dýchací systém a mechanismy depozice

- Z inženýrského hlediska: systém kanálů, které se postupně větví
- Mechanismy usazování částic:
 1. Setrvačný mechanismus (inertial impaction)
 2. Zachycení (interception)
 3. Sedimentace (sedimentation)
 4. Difuze (diffusion)
 5. Elektrostatická precipitace (electrostatic precipitation)

1. Setrvačný mechanismus usazování částic

Hlavní parametr:

$$Stk = \frac{\rho_p d_p^2 u}{18 \mu d}$$

d_p (m) ... aerodynamický průměr částice

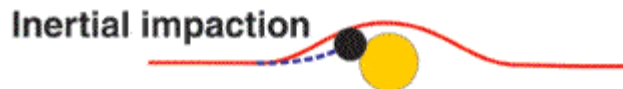
d (m) ... průměr dýchací cesty

ρ_p (kg/m³)... hustota částice

u (m/s) ... rychlost vzduchu

μ (Pa.s) ... viskozita vzduchu

- říká, jak výrazně se trajektorie částice odchýlí od proudnice
- čím je jeho hodnota nižší, tím lépe částice sledují proudění



2. Zachycení

- Nastane, pokud se částice přiblíží tak blízko, že svou hranou přímo zasáhne stěnu dýchací cesty
- Významné zejména pro částice nepravidelných tvarů, např. vlákna



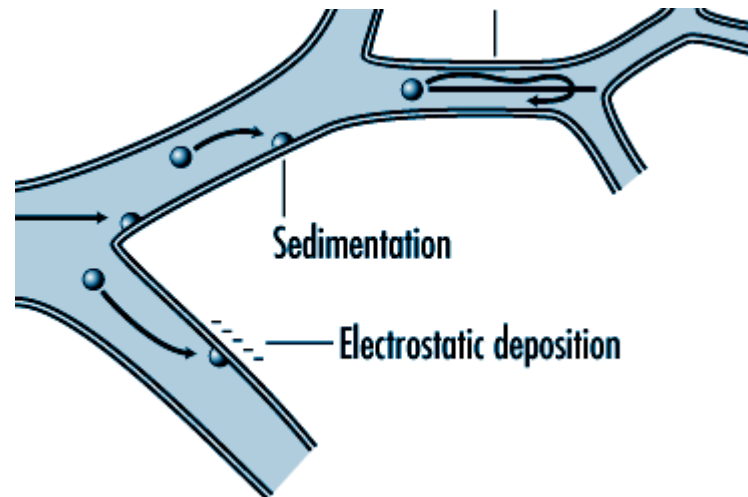
<https://www.monitor.co.ug/image/view/-/3509116/highRes/1528787/-/maxw/600/-/ycvh5t/-/comm01+pic.jpg>

3. Sedimentace

- Usazování částic vlivem gravitace
- Nejvíce účinná pro částice 1 – 8 μm

Usazovací rychlost – částice jí dosáhne po dosažení rovnováhy mezi tíhou a odporem prostředí:

$$v_s = \frac{\rho_p d_p^2 g}{18\mu}$$



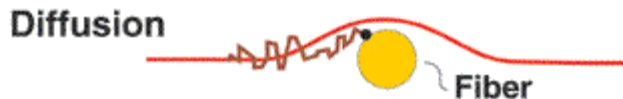
4. Difuze

- Ve skutečnosti dva mechanismy (Brownova a turbulentní difuze)
- Brownova difuze – náhodný pohyb částic v důsledku narážení molekul plynu
- Její intenzita se dá určit dle difuzního koeficientu

$$D_B = \frac{ckT}{3\pi\mu d_p}$$

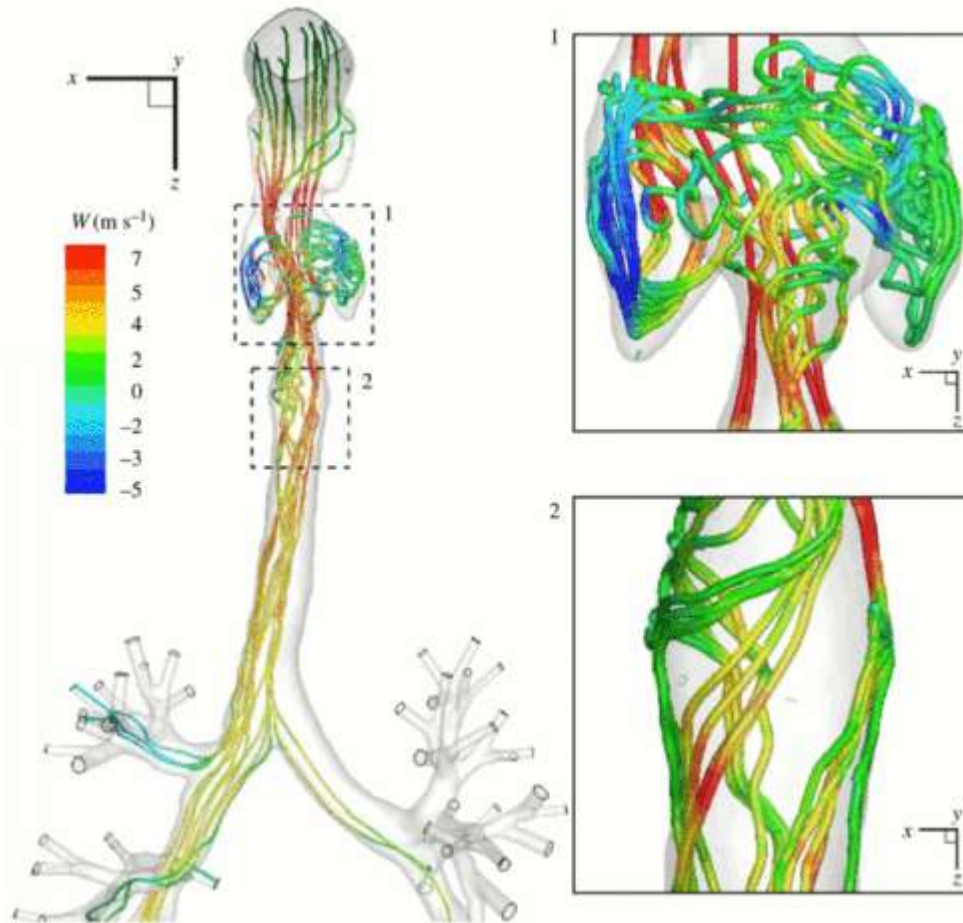
k (-) ... Boltzmannova konstanta

c (m) ... korekční faktor (na skluz)- umožňuje korigovat rovnice pro výpočet aerodynamického odporu platící pro spojité prostředí (kontinuum), tak aby bylo možné je použít i pro klouzání plynu podél povrchu.



Turbulentní difuze

- V případě turbulentního (vířivého) proudění dochází k „promíchávání“ tekutiny – obrazy proudění jsou složité a v čase proměnlivé

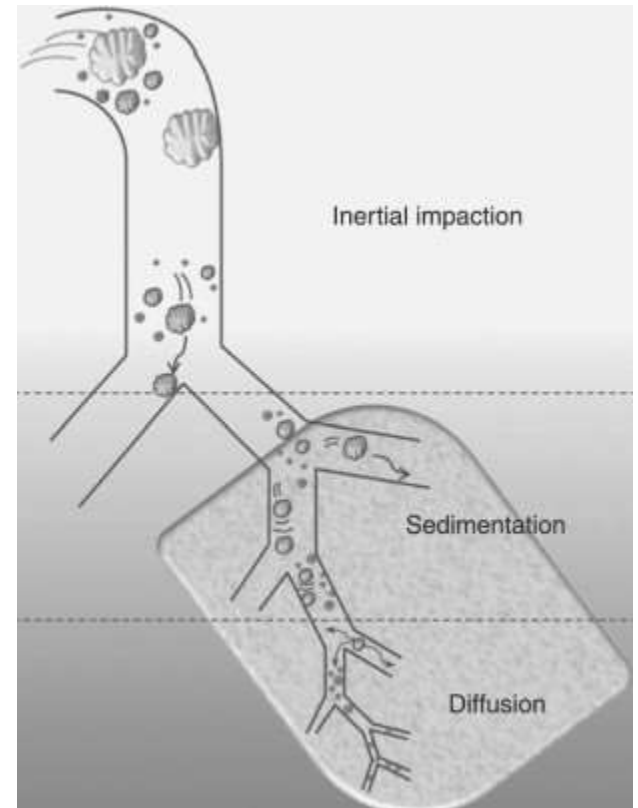
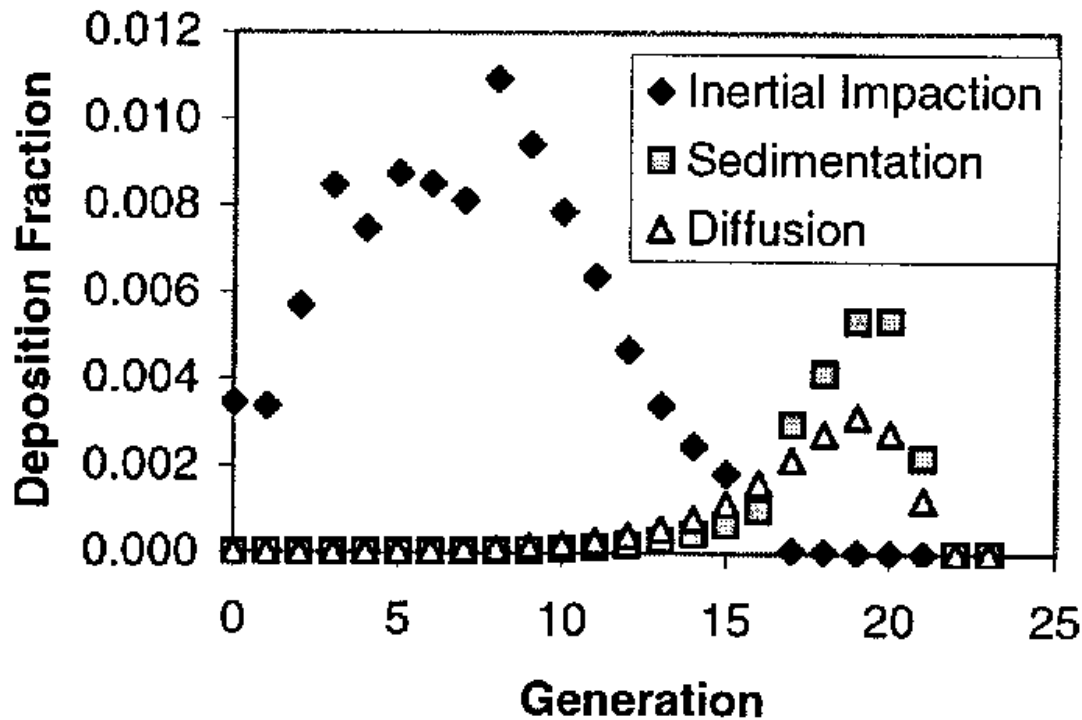


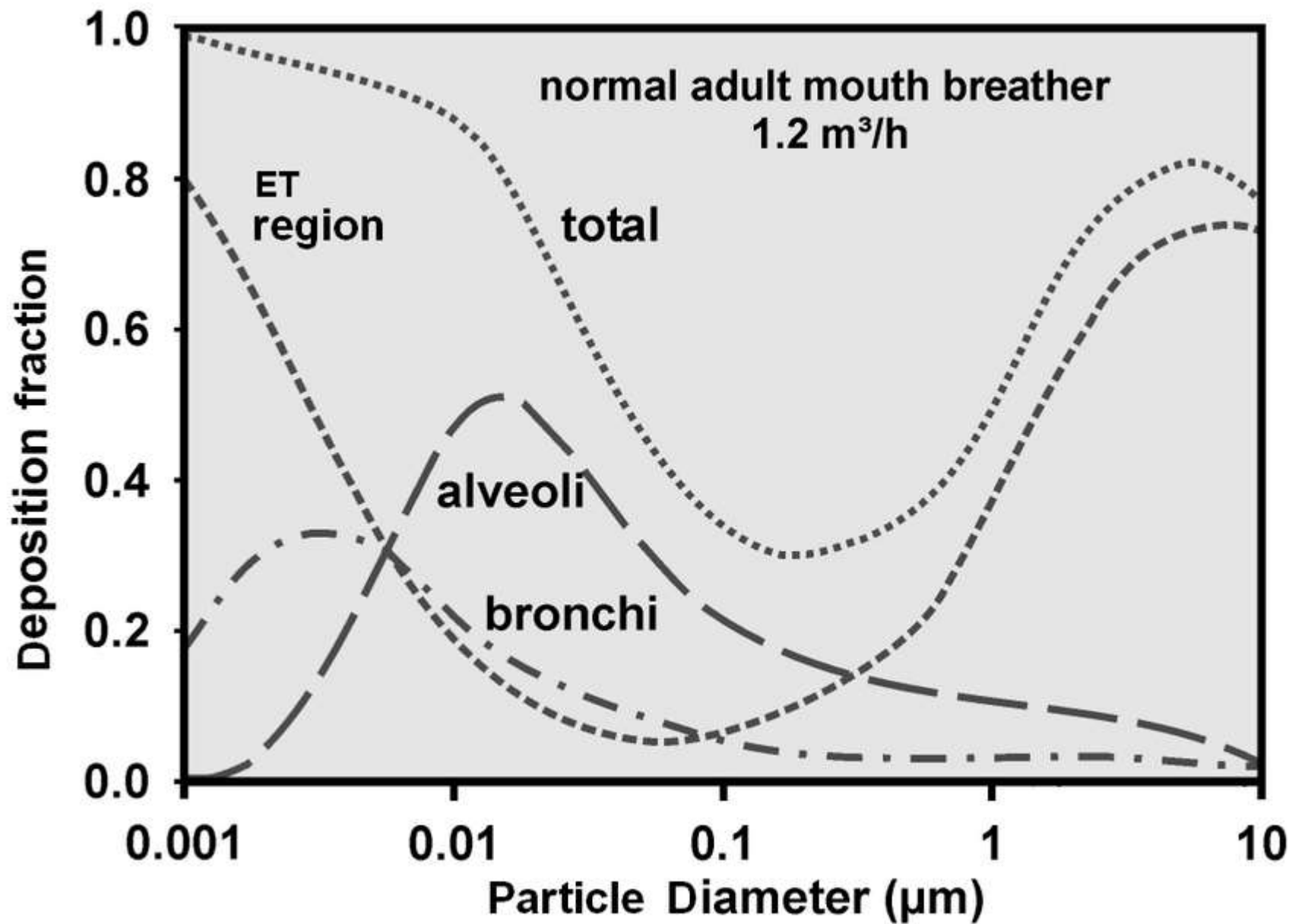
5. Elektrostatická precipitace

- Velmi často se (při výpočtech) považuje za nevýznamnou
- Dýchací cesty nemusí nutně mít náboj (mechanismus zrcadlení náboje)
- Částice z inhalátorů jsou silně nabitě



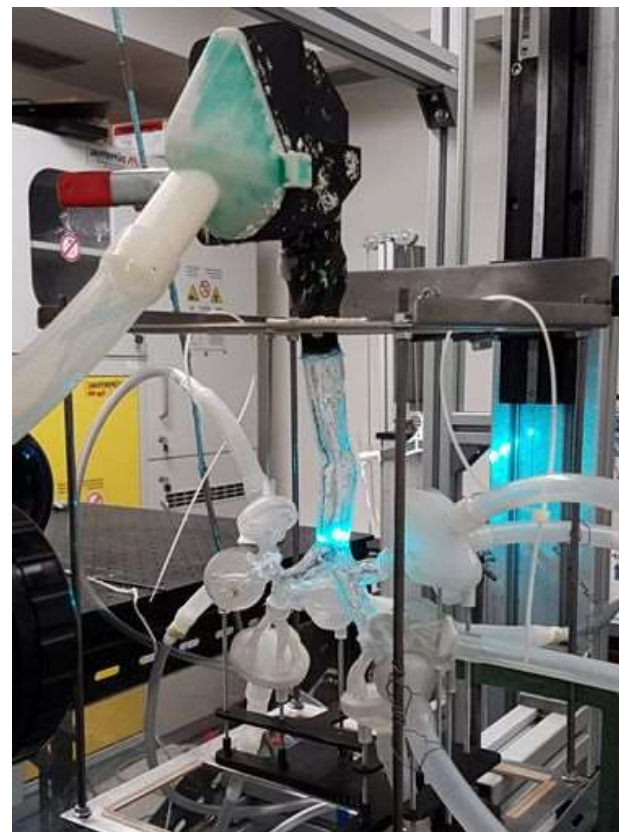
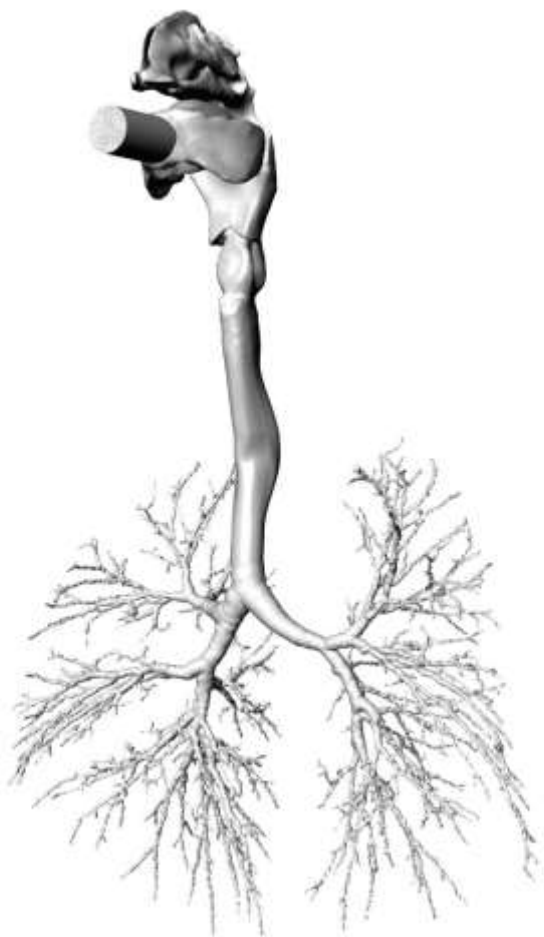
Depoziční frakce = kolik částic z celkového inhalovaného množství se v dané oblasti usadí



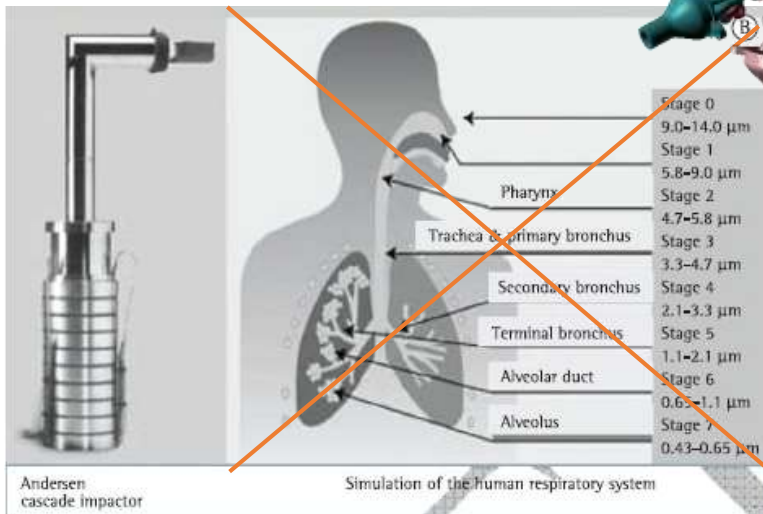


Experimentální vs počítačové modelování (FSI VUT v BRNĚ)

Geometrie vznikla pomocí CT reálných dýchacích cest



Experimentální vybavení



Počítačové modelování

Známe rovnice popisující proudění:

The diagram illustrates the Navier-Stokes equation with the following components and labels:

- MASS**: Density of the fluid (ρ)
- ACCELERATION**: How velocity experienced by a particle changes with time. This is represented by the term $\left(\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} + \mathbf{V} \cdot \nabla \mathbf{V} \right)$.
 - $\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t}$: Change in velocity over time
 - $\mathbf{V} \cdot \nabla \mathbf{V}$: The speed and direction which the fluid is moving
- FORCE**: All the forces that are acting on the fluid. This is represented by the right-hand side of the equation: $\nabla P + \rho \mathbf{g} + \mu \nabla^2 \mathbf{V}$.
 - ∇P : Internal pressure gradient of the fluid (the change in pressure)
 - $\rho \mathbf{g}$: External forces acting on the fluid (such as gravity)
 - $\mu \nabla^2 \mathbf{V}$: Internal stress forces acting on the fluid (taking into consideration viscous effects)

$$\rho \left(\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} + \mathbf{V} \cdot \nabla \mathbf{V} \right) = \nabla P + \rho \mathbf{g} + \mu \nabla^2 \mathbf{V}$$

Navier–Stokes Equations

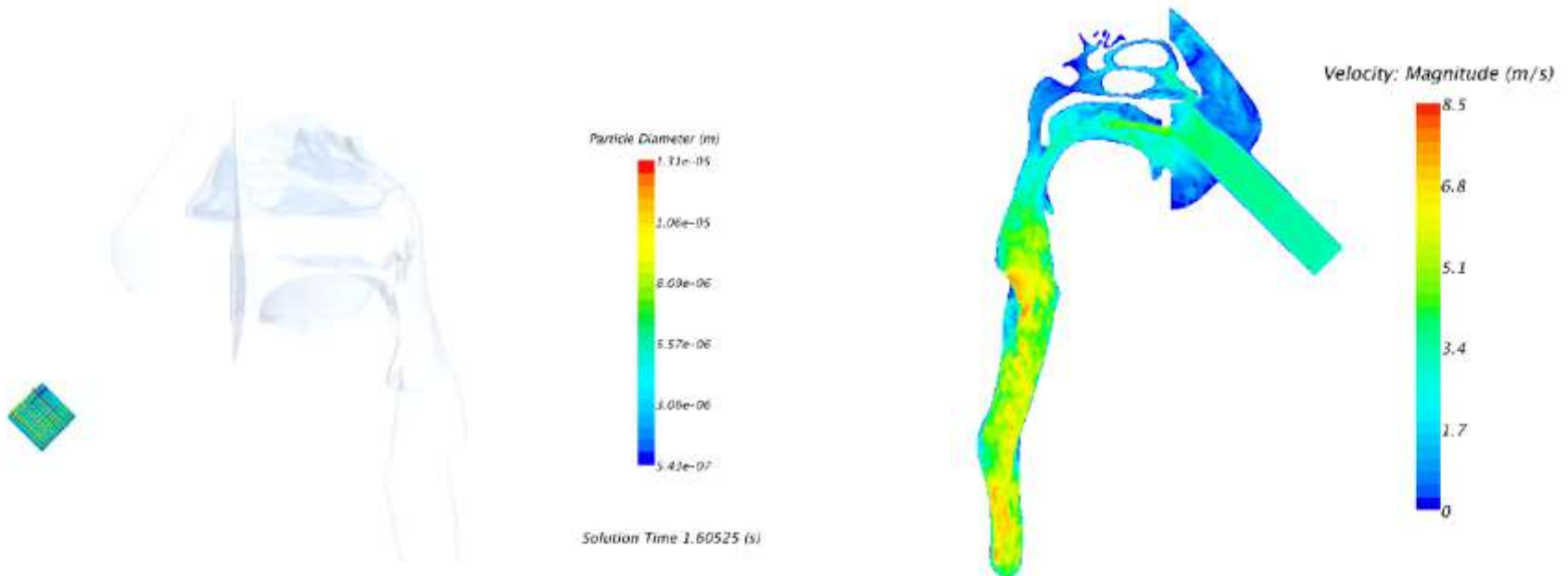
Describe the flow of incompressible fluids.

Počítačové modelování

Známe geometrii dýchacích cest (zjednodušení – rozsah, poddajnost, povrch stěn, pohyblivost,...).

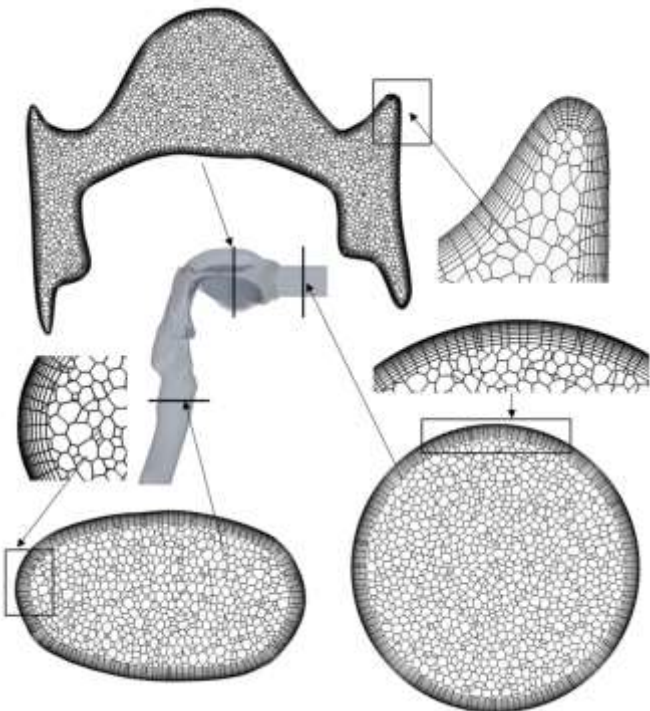
Umíme předepsat rovnice pro pohyb částic.

Umíme zadat okrajové podmínky (rychlosti a tlaky na vstupech a výstupech modelu).



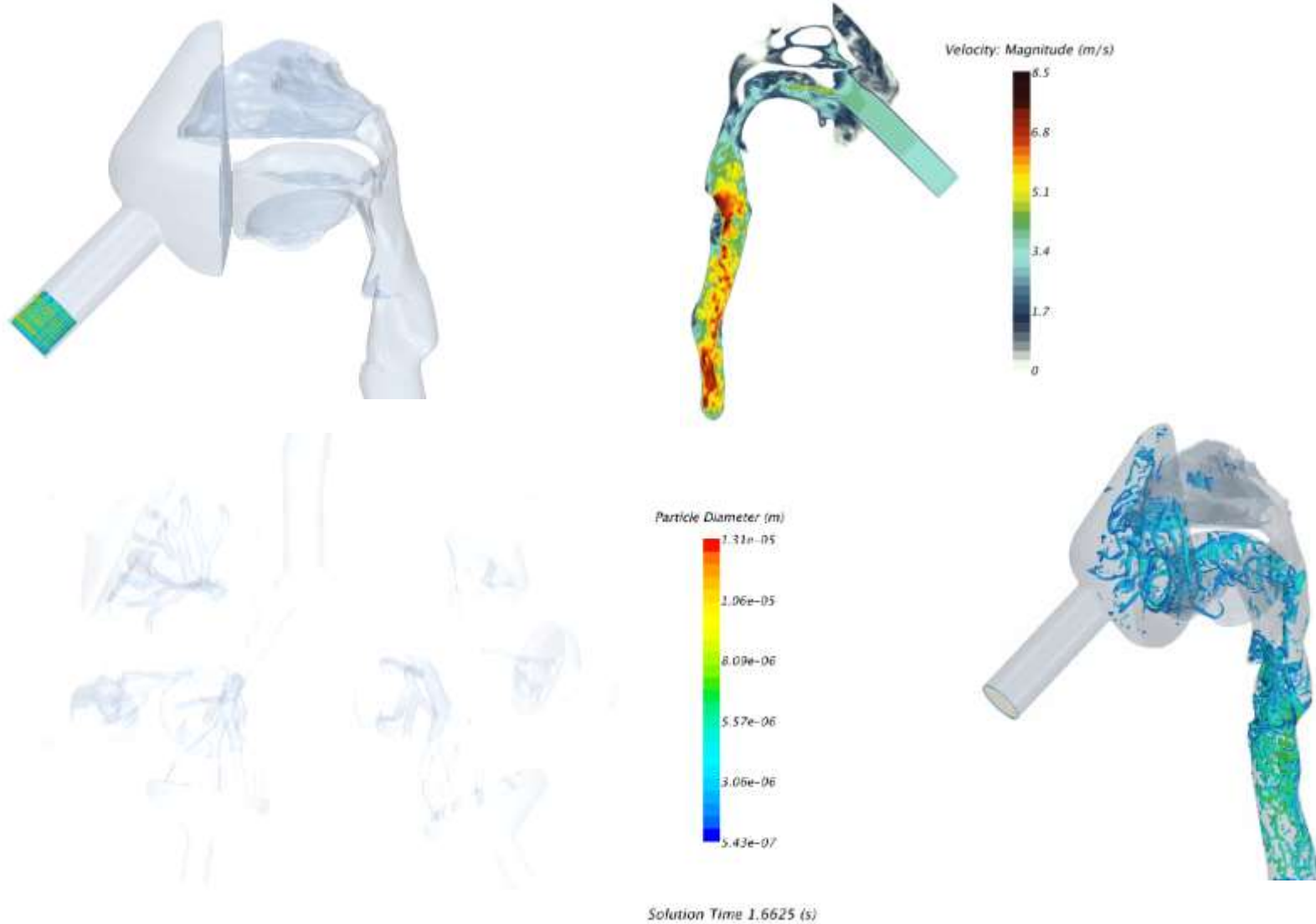
Počítačové modelování - principy

- Používá se metoda CFPD (Computational Fluid and Particle Dynamics – výpočtová mechanika proudění a částic)
1. Vytvoření 3D digitální geometrie z CT (MR) skenů.
 2. Vytvoření objemové výpočetní sítě na digitální geometrii.



3. Vyřešení Navier-Stokesových rovnic pro proudění a vhodných rovnic pro částice.
4. Post-processing = analýza výsledků a výpočty zvolených ukazatelů depozice -> Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modely

Počítačové modelování - výsledky



Exubera – příběh selhání v případě inhalovatelného inzulínu



<https://tristanrimbaud.com/2010/09/20/accurate-verified-prediction-diabetes-insulin-inhaler/>

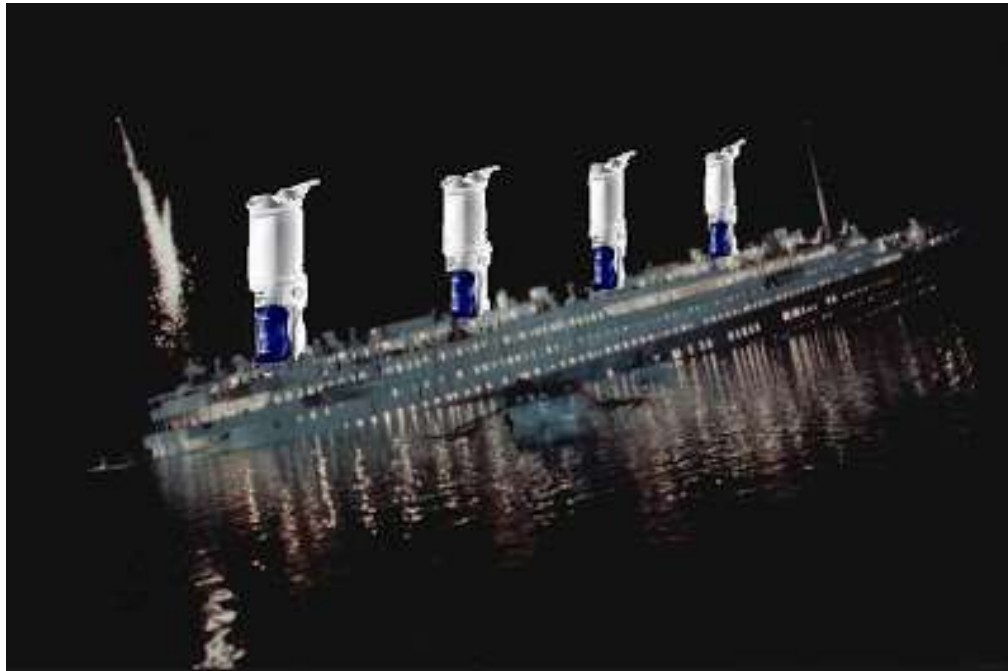


<https://dlife.com/down-the-inhaled-insulin-path-the-road-to-approval-and-acceptance/>

- Vývoj trval 10 let – spolupráce Nektar Therapeutics s firmami Pfizer a Sanofi-Aventis

Exubera

- Na trh uveden v roce 2006 firmou Pfizer
- Z trhu stažen už v roce 2007 z důvodu špatného přijetí lékaři i pacienty



Exubera

- Proč by pacient měl chtít inhalovatelný inzulin?
 - Obava z bolestivosti injekčního podání dnes (většinou) nehraje roli
 - Potřeba diskrétní aplikace (Exubera ji však neposkytla)

OK. Don't look at that guy over there with the Big Bong!

- Nástup a průběh účinku inh. inzulinu více odpovídá fyziologickému

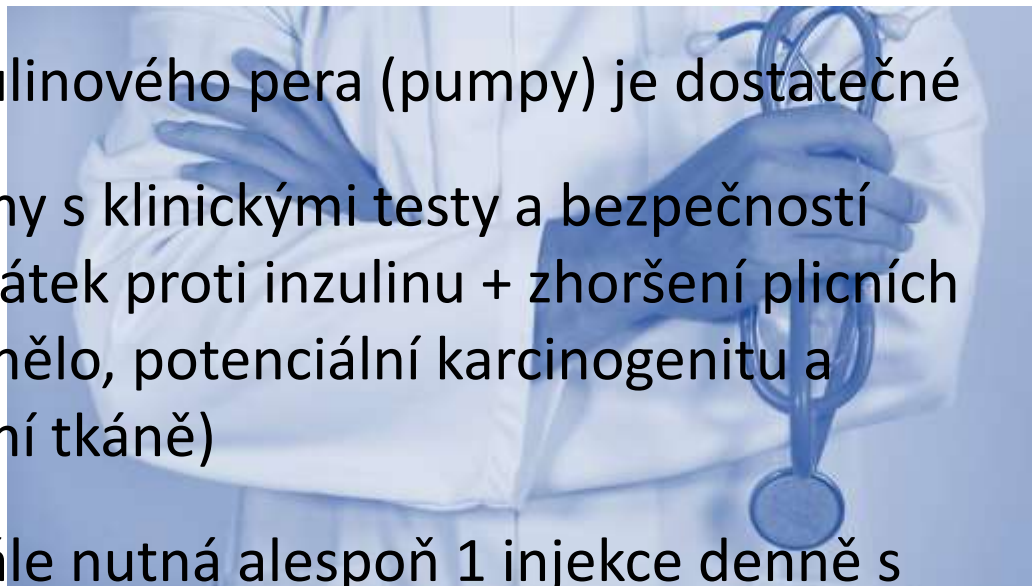


Exubera

- Problémy
 - Inhalátor se obtížné ovládal, manipulace s ním trvala déle než příprava injekční aplikace
 - Nebylo možné snadno nastavit dávku v jednotkách IU na které jsou pacienti zvyklí (dodávány jen 2 blistry s 1 a 3mg inzulinu = 3, resp. 9 IU)
 - Pfizer podcenil potřebu naučit lékaře a pacienty manipulovat s inhalátorem
 - Pfizer nezvládl marketing (nezkušený tým, nečekaně rychlé schválení FDA)
 - Cena – nehrazeno pojišťovnami

Exubera

- Další problémy
 - Snaha zacílit na všechny diabetiky – bylo možné cílit např. jen na obézní pacienty, na pacienty vyššího věku,...
 - Nemohou užívat pacienti s nemocemi plic a kuřáci. Nutné pravidelné funkční vyšetření plic.
- Perspektiva lékařů
 - Podání formou inzulínového pera (pumpy) je dostatečné
 - Zmiňovány problémy s klinickými testy a bezpečností (zejm. tvorba protilátek proti inzulínu + zhoršení plicních funkcí – obojí odeznělo, potenciální karcinogenitu a stimulaci růstu plicní tkáně)
 - Rychlý účinek -> stále nutná alespoň 1 injekce denně s dlouhodobě působícím inzulínem



Inhalovaný inzulin není (úplně) mrtev

- Hlavní potíží systému Exubera
 - Nehrazení pojišťovnami a podceněný marketing (včetně edukační kampaně)
- Současná alternativa



<https://www.pharmaceutical-technology.com/features/featureinhalable-insulin-a-losing-battle-4872250/>

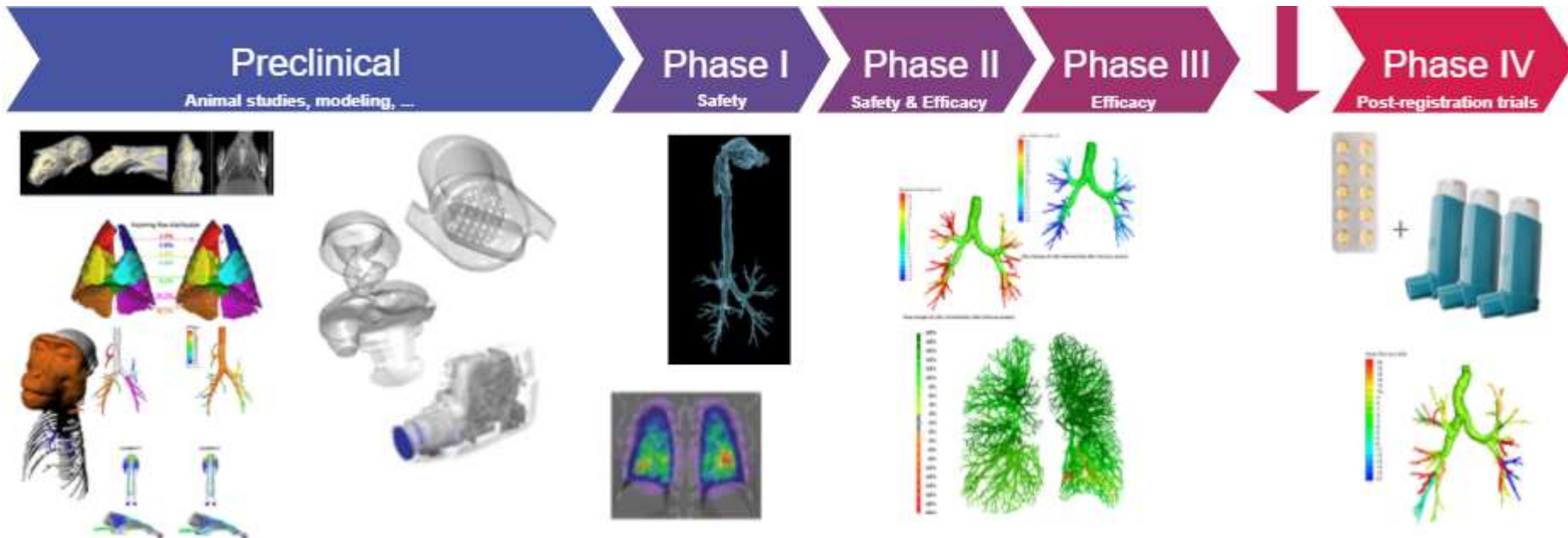


afrezza.
(insulin human) Inhalation Powder

The logo for Afrezza, featuring a stylized graphic of purple spheres above the brand name 'afrezza.' in a bold, lowercase font. Below it, the text '(insulin human) Inhalation Powder' is written in a smaller, italicized font.

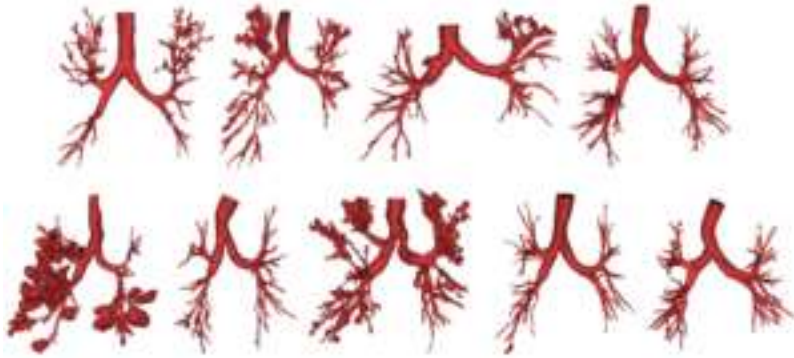
<https://denver.cbslocal.com/tag/afrezza/>

Potenciál – patient-taylorred medicine vs velké soubory populací

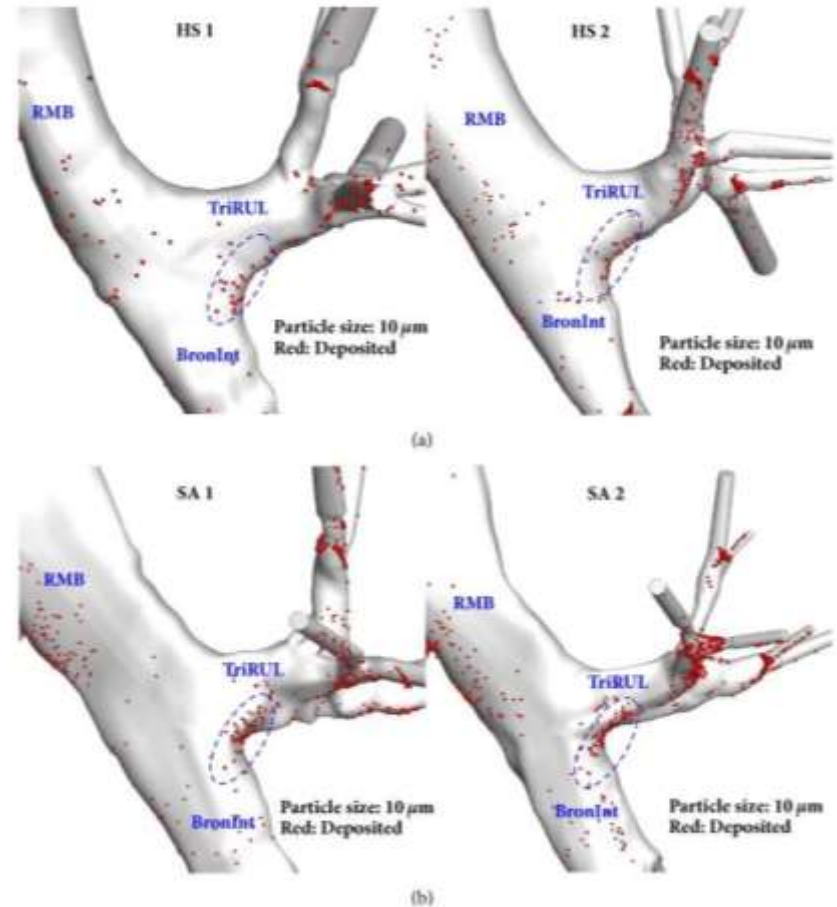


Firma Fluida (Belgie) uvedla technologii FRI, neboli **Functional Respiratory Imaging (FRI)** - kombinuje tradiční zobrazovací metody (HRCT) a výpočtovou mechaniku tekutin (**počítačové modelování**). Tato kombinace umožňuje 3D vizualizaci a kvantifikaci struktury plic a plicních funkcí a poměrně přesnou předpověď množství usazených částic.

Potenciál – velké soubory populací



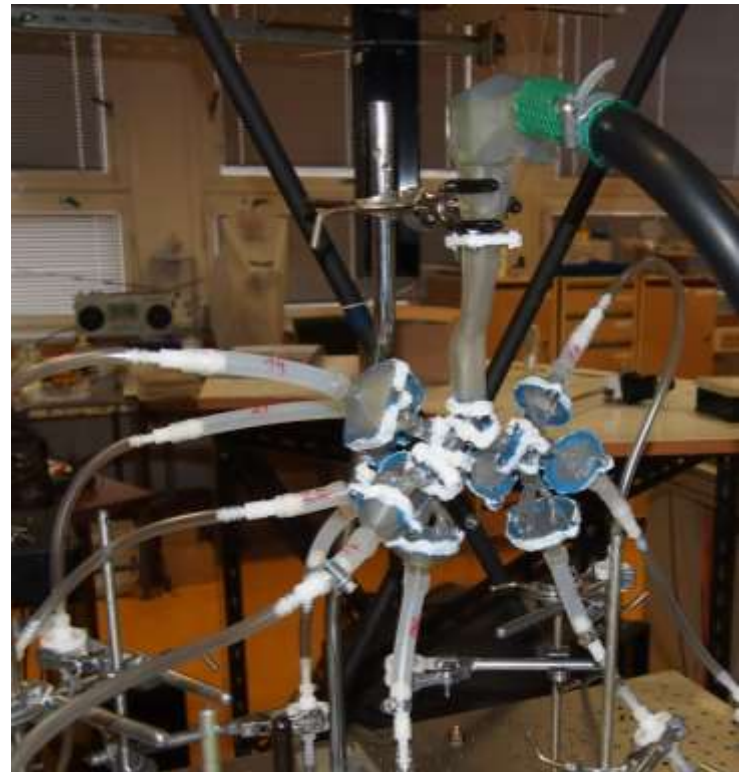
<http://www.fluidica.com/fri-deposition-analysis-when-a-model-becomes-a-measurement/>



Choi et al. A Feasible Computational Fluid Dynamics Study for Relationships of Structural and Functional Alterations with Particle Depositions in Severe Asthmatic Lungs. *Comput Math Methods Med.* 2018; 2018: 6564854. Published online 2018 Jul 22.

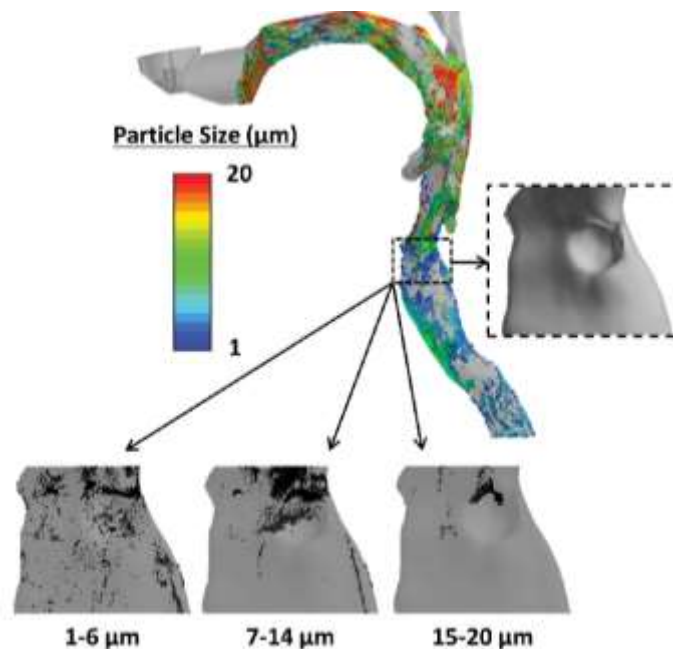
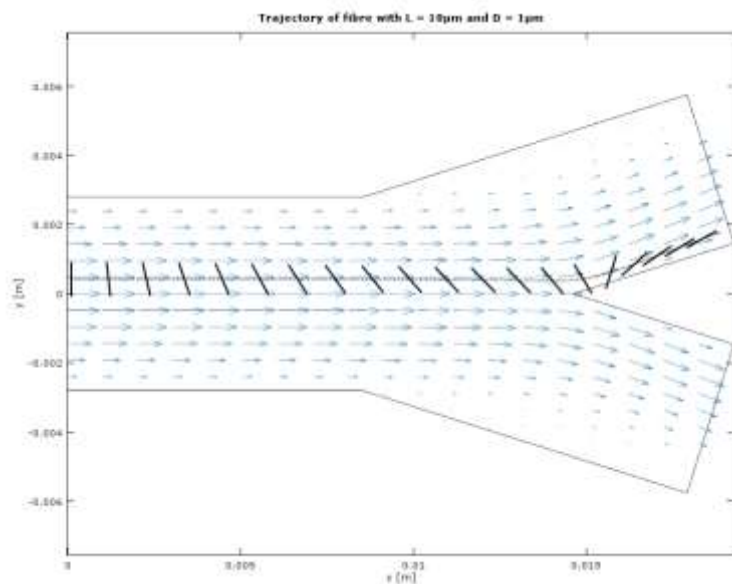
Budoucnost výzkumu proudění inhalovaných částic v plicích

- CFD umíme do 16. generace větvení, příp. nižší části zvlášť, ale ne plíce jako celek
- Experimentální validace je stále nutností
- Množství usazených částic pro typického zdravého člověka umíme předpovědět velmi přesně a to na úroveň plicních laloků, příp. sdružených generací.
- Léčit je však třeba nemocné – simulace změn geometrie plic a průběhů dýchání



Budoucnost výzkumu proudění inhalovaných částic v plicích

- Lokalizovaná ohniska depozice – potenciální spouštěč zánětů
- Simulace nekulových částic
- Pohyb plicní stěny, pohyb hlenu a samočisticí mechanismy, hygroskopický růst částic a účinky elektrostatických sil
- Lepší propojení s PBPK modely
- Dětské plíce a dodávka surfaktantu, genderové rozdíly



Děkuji za pozornost

