

## **ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΕΠΙΚΑΘΙΣΗΣ ΣΤΑΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΗΝ ΡΙΝΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ**

**Αλεξόπουλος, Α., Καρακώστα Π., και Κυπαρισσίδης Κ.\***

Τμήμα Χημικών Μηχανικών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, 54006 Θεσσαλονίκη

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η εναπόθεση των φορέων σωματιδίων στη ρινική κοιλότητα και η απελευθέρωση της ενεργής ουσίας του φαρμάκου μελετάται χρησιμοποιώντας ένα υπολογιστικό μοντέλο. Το μοντέλο αυτό χρησιμοποιεί την υπολογιστική ρευστοδυναμική για την προσομοίωση της ροής καθώς και την εναπόθεση των σωματιδίων στη ρινική κοιλότητα. Η επίδραση της ταχύτητας και γωνίας εισροής, της γεωμετρίας των περιοχών εισροής και εκροής καθώς και η επίδραση του μεγέθους των σωματιδίων μελετούνται λεπτομερώς.

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

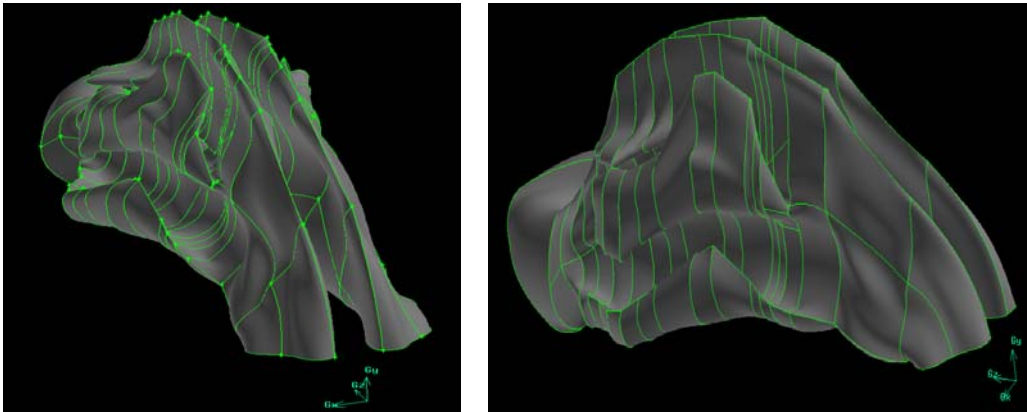
Η χορήγηση φαρμάκων διαμέσου της ρινικής κοιλότητας ερευνάται για μεγάλο αριθμό διαφορετικών ουσιών εξαιτίας των πολλών πλεονεκτημάτων που προσφέρει. Συγκεκριμένα, η ρινική κοιλότητα εμφανίζει μεγάλη διαθέσιμη επιφάνεια για τη μεταφορά φαρμάκων, γρήγορη μεταφορά, μειωμένη απενεργοποίηση και ενζυματικό μεταβολισμό καθώς και ευκολία λήψης των φαρμάκων. Η χορήγηση φαρμάκου δια μέσου της ρινικής κοιλότητας γίνεται πολύ συχνά με ένα νέφος σταγονιδίων κάποιου φορέα ρευστού. Η μεταφορά και εναπόθεση σταγονιδίων στην ρινική κοιλότητα και η εν-συνεχεία απελευθέρωση του περιεχομένου φαρμάκου είναι ένα κρίσιμο στάδιο για την επιτυχημένη χορήγηση του φαρμάκου. Οι σταγόνες επικάθονται πάνω σε ένα στρώμα βλέννας που καλύπτει τα τοιχώματα της ρινικής κοιλότητας και που κινείται προς την έξοδο αυτής. Κατά συνέπεια οι επικαθούμενες σταγόνες έχουν ένα πεπερασμένο χρόνο παραμονής στην ρινική κοιλότητα ανάλογα με την θέση όπου έχουν επικαθίσει. (Agora et al., 2002, Subramanian et al., 1998.)

Στην παρούσα εργασία αναπτύσσεται ένα μαθηματικό μοντέλο χρησιμοποιώντας υπολογιστική ρευστοδυναμική για την περιγραφή της ροής του εισπνεόμενου αέρα καθώς και της ροής και εναπόθεσης μιας διασπαρμένης φάσης σταγονιδίων στην ρινική κοιλότητα. Η υπολογιστική ρευστομηχανική καθώς και η ροή και εναπόθεσή των σταγονιδίων στα τοιχώματα της κοιλότητας πραγματοποιείται με το λογισμικό ρευστομηχανικής της FLUENT (έκδοση 6.3). Η επίδραση της ταχύτητας εισροής, της γωνίας εισόδου της εισροής, της γεωμετρίας εξόδου, του τύπου ροής, του μεγέθους και της συγκέντρωσης των σταγόνων είναι μερικές από τις παραμέτρους που μελετούνται.

### **ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΤΗΣ ΡΙΝΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ ΜΕΣΩ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΡΕΥΣΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ**

Η γεωμετρία της ρινικής κοιλότητας αποδόθηκε βασισμένη σε ψηφιακές εικόνες μαγνητικής τομογραφίας της κοιλότητας (Shi et al., 2008). Η γεωμετρία είναι αρκετά περίπλοκη (σχήμα 1) και απαρτίζεται από δυο αγωγούς αέρα που συγκλίνουν και ενώνονται στο πίσω μέρος της ρινικής κοιλότητας. Ο κάθε αγωγός έχει περίπλοκο σχήμα που αλλάζει σημαντικά με την θέση, z (σχήμα 1). Για την περιγραφή της γεωμετρίας της ρινικής κοιλότητας εφαρμόστηκε ένας μεγάλος αριθμός επιφανειών και όγκων. Το πλέγμα κατασκευάστηκε μέσω του υπολογιστικού προγράμματος GAMBIT χρησιμοποιώντας τετραεδρικά στοιχεία. Ο συνολικός αριθμός των κόμβων ήταν 256000, των επιφανειών  $2,4 \times 10^6$  και των κελιών ήταν  $1,24 \times 10^6$ .

Η υπολογιστική ρευστοδυναμική της ρινικής κοιλότητας πραγματοποιήθηκε για διαφορετικές ταχύτητες εισροής, διαφορετικές γωνίες εισροής, καθώς και για διαφορετικές γεωμετρίες εξόδου (συγκεκριμένα το πίσω μέρος της γεωμετρίας επεκτάθηκε κατά 5cm μέσω ενός κυλίνδρου για την αποφυγή της ανακυκλοφορίας). Οι υπολογισμοί βασίστηκαν σε στρωτή ροή καθώς και σε διάφορα μοντέλα τυρβώδους ροής όπως k-ε, k-ω και RNG.

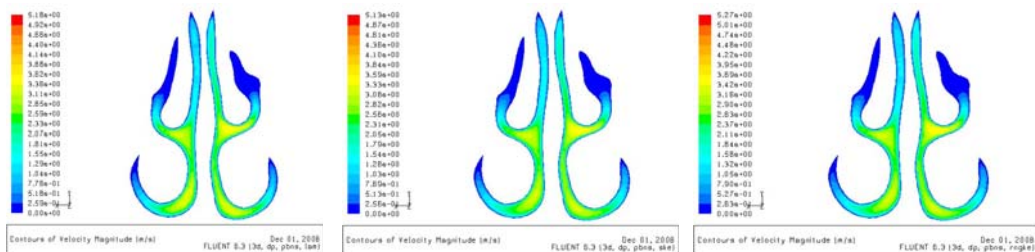


Σχήμα 1. Γεωμετρία της ρινικής κοιλότητας. (α) πρόσωψη (β) πλάγια όψη.

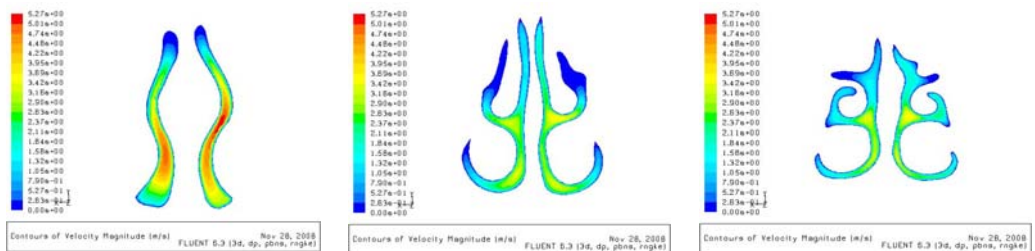
Παρατηρήθηκε ότι υπάρχει καλή συμφωνία των αποτελεσμάτων μας με τα αντίστοιχα υπολογιστικά μοντέλα που υπάρχουν στη βιβλιογραφία. Συγκεκριμένα, η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων μας πραγματοποιήθηκε με σύγκριση με τα αποτελέσματα των Shi et al., (2008) που χρησιμοποίησαν μια πολύ παρόμοια γεωμετρία της ρινικής κοιλότητας.

Τα αποτελέσματα υπολογιστικής ρευστοδυναμικής μελετήθηκαν με διάφορους τρόπους. Συγκεκριμένα, μελετήθηκε το προφίλ της συνολικής ταχύτητας σε διάφορες τομές στην κατεύθυνση z (κύρια διεύθυνση της ρινικής κοιλότητας, βλέπε σχήμα 1) όπως επίσης και το προφίλ της πίεσης και της τυρβώδους ροής.

Για τις περισσότερες προσωμοιώσεις χρησιμοποιήθηκε το μοντέλλο RNG. Η σύγκλιση του μαθηματικού μοντέλλου πραγματοποιήθηκε ξεκινώντας πρώτα από χαμηλές ταχύτητες εισροής και θεωρώντας συνθήκες στρωτής ροής. Η σύγκλιση των υπολογισμών θεωρήθηκε επαρκής όταν τα σχετικά σφάλματα ήταν  $<10^{-4}$ .

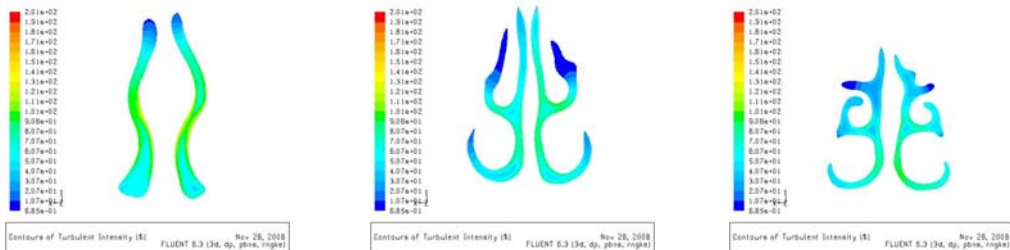


Σχήμα 2. Προφίλ ταχυτήτων για ταχύτητα εισροής 3m/s. Τομές κάθετες στον άξονα z χρησιμοποιώντας στρωτή ροή και τυρβώδη k-ε, RNG



Σχήμα 3: Σύγκλιση ταχύτητας σε τρεις διαφορετικές ρινικές τομές (π.χ., z = 3, 5, 7cm).

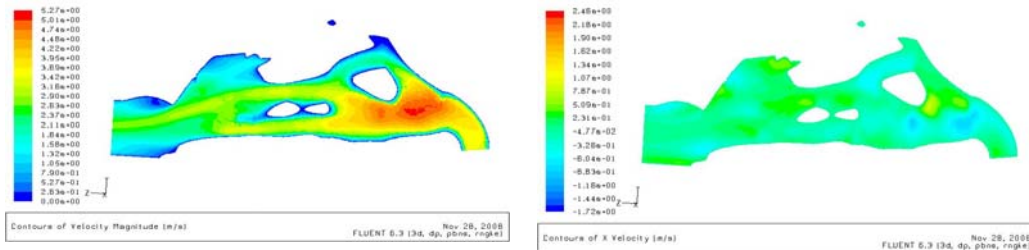
Στο σχήμα 2 φαίνεται η κατανομή της συνολικής ταχύτητας χρησιμοποιώντας στρωτή και τυρβώδους ροή k-ε, και RNG αντίστοιχα. Όπως παρατηρείται για ταχύτητα εισροής 3m/s δεν είχαμε κάποια σημαντική διαφορά στη λύση. Η παραπάνω λύση πραγματοποιήθηκε με χαμηλό αριθμό Reynolds.



**Σχήμα 4:** Προφίλ περιγράμμα του κινηματικού ιξώδες σε τρεις διαφορετικές τομές (π.χ.,  $z=3, 5, 7$ cm).

Στα σχήματα 3 και 4 παρουσιάζονται τα προφίλ της συνολικής ταχύτητας και του κινηματικού ιξώδες στις ρινικές τομές  $z=3, 5$ , και  $7$ cm. Είναι προφανές, όσον αφορά το προφίλ της ταχύτητας η κύρια ροή έχει κατεύθυνση ως προς το κεντρικό μέρος της κοιλότητας, δηλαδή παράλληλη με τον άξονα  $z$ . Συγκεκριμένα, μεγαλύτερη ροή παρατηρήθηκε στο εσωτερικό και κατώτερο τμήμα της ρινικής κοιλότητας ενώ στις εξωτερικές περιοχές (περυφία) η ροή είναι περιορισμένη. Κάτι ανάλογο φαίνεται με το προφίλ του κινηματικού ιξώδες όπου η ροή είναι πιο μεγάλη στο κεντρικό μέρος της κοιλότητας από ότι στις εξωτερικές περιοχές.

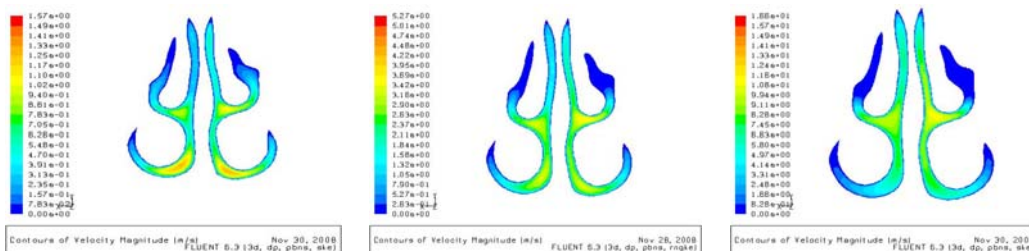
Στο σχήμα 5 εμφανίζεται το προφίλ της ροής στο οποίο φαίνεται πως χωρίζει η ροή κατά μήκος της ρινικής κοιλότητας



**Σχήμα 5:** Ταχύτητας κατά τους άξονες  $x$  και  $y$ , με  $v_{\text{εισ}}=10$  m/sec

Στο σχήμα 5 φαίνεται ότι η ροή της ταχύτητας στους άξονες  $y$ - ,  $x$ - να είναι ισχυρή στην είσοδο και να μειώνεται καθώς αυτή οδηγείται στις πιο μέσα τομές της ρινικής κοιλότητας. Στο τέλος της ρινικής κοιλότητας η ανακυκλοφορία της ροής είναι εμφανής καθώς η ροή κινείται προς τον ρινοφάρυγγα

### ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΤΑΧΥΤΗΤΑΣ ΕΙΣΡΟΗΣ

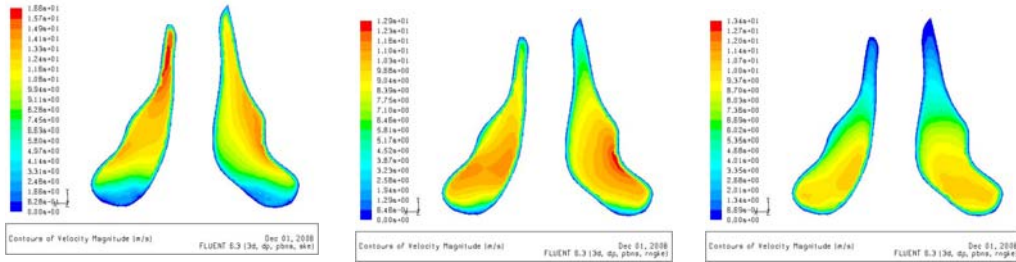


**Σχήμα 6:** Προφίλ ταχυτήτων για τρεις διαφορετικές ταχύτητες εισροής ( $v_{\text{εισ}} = 1, 3.6$ , και  $10$  m/s)

Στο σχήμα 6 φαίνεται το προφίλ της ταχύτητας στην θέση  $z = 5$ cm και γίνεται σύγκριση με τις ταχύτητες εισροής,  $v_{\text{εισ}} = 1, 3.6$ , και  $10$ m/s αντίστοιχα. Όπως παρατηρείται η ροή είναι ισχυρή στο εσωτερικό της κοιλότητας σε όλες τις ταχύτητες και μετατίθεται προς τα πάνω καθώς η ταχύτητα εισροής αυξάνεται.

Το ρεύμα εισροής ως προς τον άξονα  $y$  κυμαίνεται ανάμεσα στις γωνίες  $10^\circ$   $33^\circ$  και  $54^\circ$ . Αυτή η αλλαγή επηρεάζει κατά πόσο θα είναι ισχυρή η ταχύτητα στην μπροστινή περιοχή της

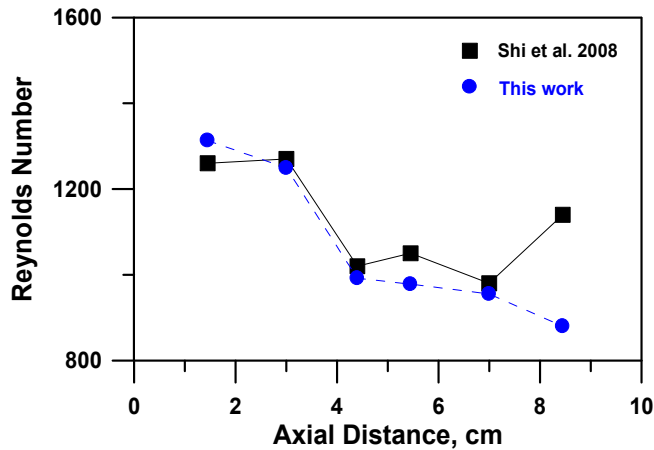
ρηνικής κοιλότητας (μικρές τιμές του  $z$ ). Παρόλα αυτά η πραγματική περιοχή της κοιλότητας δεν επηρεάζεται. Σημειώνετε ότι η υπολογιστική σύγκλιση έγινε με την γωνία των  $10^\circ$



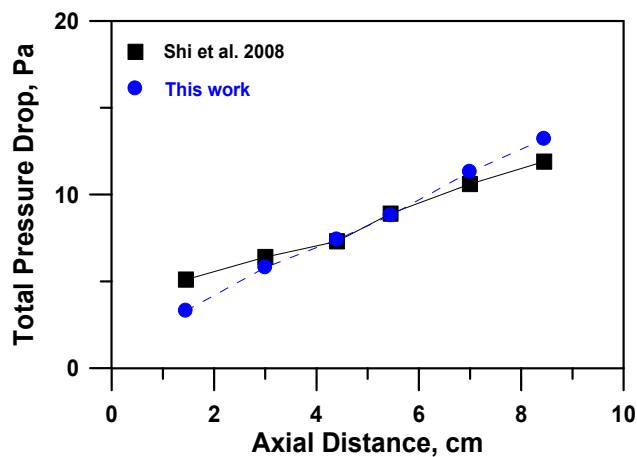
Σχήμα 7: Προφίλ ταχυτήτων στη θέση  $z = 1.5\text{cm}$  για τρεις διαφορετικές κατευθύνσεις  $10^\circ$ ,  $33^\circ$ , και  $54^\circ$  και για ταχύτητα  $v=10$

### ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στα σχήματα 8 και 9 παριστάνεται ο αριθμός Reynolds και η απόλυτη πίεση σε διάφορες αξονικές θέσεις της ρηνικής κοιλότητας και συγκρίνεται με τα αντίστοιχα αποτελέσματα των Shi et al. (2008). Παρατηρήθηκε ότι τα αποτελέσματά μας είναι παρόμοια. Η μικρή απόκλιση στο  $z = 8.5\text{ cm}$  οφείλεται στο γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκε διαφορετική μέση διάμετρος.



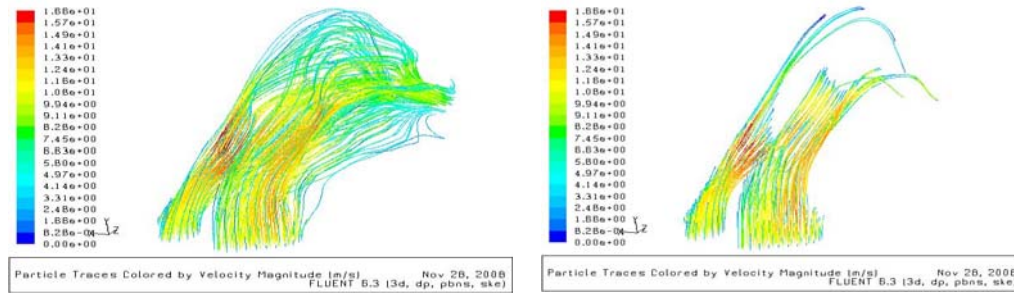
Σχήμα 8: Αριθμός Reynolds σε διάφορα επίπεδα



Σχήμα 9: Απόλυτη πίεση σε διάφορα επίπεδα

**ΠΡΟΣΜΟΙΩΣΗ ΤΗΣ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗΣ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΣΤΗ ΡΙΝΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ**

Η κίνηση των σωματιδίων και η εναπόθεσή τους περιγράφεται θεωρώντας ένα σταθερό πεδίο ροής όπως υπολογίζεται από το μοντέλο ρευστοδυναμικής. Οι δυνάμεις της αδράνειας καθώς και της βαρύτητας μελετούνται. Το μέγεθος των σωματιδίων κυμαίνεται από 1-20 μm με μαζική παροχή 0.001 Kg/s. Το μέγεθος των σωματιδίων βρέθηκε ότι επηρεάζει το ποσοστό της εναπόθεσης στην ρινική κοιλότητα.



**Σχήμα 10** Τροχιές των σωματιδίων στη ρινική κοιλότητα με ταχύτητα εισροής 10m/s και διάμετρο D=5, 20μm.

Στο σχήμα 10 φαίνεται η ροή των σωματιδίων σε δυο διαφορετικά μεγέθη σωματιδίων, π.χ., 5, και 10μm. Όπως παρατηρούμε καθώς αυξάνεται το μέγεθος των σωματιδίων αυξάνεται και η εναπόθεσή τους. Στο παρακάτω πινάκα φαίνεται η μέση εναπόθεση σωματιδίων σε σχέση με το μέγεθός τους.

**Πίνακας 1.** Εναπόθεση σωματιδίων νερού με ταχύτητα εισροής 10m/s και μαζική ροή 1g/s

Διάμετρο, μm	Συγκράτηση, %	Μέση απόσταση εναπόθεσης cm
1	4.6	~5.5
2	7.1	~4.5
5	19.6	3.6
10	74.6	2.4

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

[1]. Arora P., S. Sharma and S. Garg (2002) Permeability issues in nasal drug delivery, *DDT*, **7**, 967-975

[2]. Shi, H.W., C. Kleinstreuer and Z. Zhang (2008) Dilute suspension flow with nanoparticle deposition in a representative nasal airway model, *Physics of Fluids*, **20**, 01330

[3]. Subramaniam, R.P., R.B. Richardson, K.T. Morgan, J.S. Kimbell and R.A. Guilmette (1998) Computational fluid dynamics simulations of inspiratory airflow in the human nose and nasopharynx. *Inhalation Toxicology*, **10**, 91–120

[4]. Wen J., K. Inthavong, J. Tu and S. Wang (2008) Numerical simulations for detailed airflow dynamics in a human nasal cavity, *Respiratory Physiology & Neurobiology*.