

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΑΜΙΞΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΧΥΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟ ΑΙΜΑ

Α. Παπαδάκη , Σ.Β. Παράς, Α.Α. Μουζά*

Εργαστήριο Τεχνολογίας Χημικών Εγκαταστάσεων

Τμήμα Χημικών Μηχανικών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη

(*mouza@auth.gr)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανάμιξη του φαρμάκου και του αίματος είναι ένα πολύ βασικό στάδιο στις μελέτες της ιατρικής και της φαρμακευτικής. Στην παρούσα εργασία, μελετώνται οι παράγοντες που επηρεάζουν την ανάμιξη, κατά την έγχυση ενός φαρμάκου σε ένα αγγείο μικρής διαμέτρου. Η προσομοίωση του προβλήματος γίνεται με χρήση Κώδικα Υπολογιστικής Ρευστοδυναμικής (CFD). Παρατηρείται πως η τάξη μεγέθους του συντελεστή διάχυσης των φαρμάκων και η κλίση της βελόνας έγχυσης δεν επηρεάζουν σημαντικά την ανάμιξη ενώ η διάμετρος της βελόνας έγχυσης έχει μεγάλη επιρροή. Επίσης, βρέθηκε ότι για μικρές παροχές φαρμάκου μπορεί να γίνει χρήση της παραδοχής της σταθερής ταχύτητας του αίματος αντί της παλμικής μεταβολής.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καλή ανάμιξη είναι σημαντική στην ομοιόμορφη κατανομή των φαρμάκων και των ενεργών ουσιών στο αίμα και κατά συνέπεια την αυξημένη αποτελεσματικότητά τους. Το παρόν πρόβλημα μελετά την έγχυση ενός φαρμάκου σε ένα αιμοφόρο αγγείο και εξετάζει την επίδραση της διαμέτρου της βελόνας έγχυσης, του συντελεστή διάχυσης και της παροχής του φαρμάκου στην ανάμιξή του με το αίμα.

Το αίμα συμπεριφέρεται ως μη Νευτωνικό ψευδοπλαστικό ρευστό^[1]. Στα μεγάλης διαμέτρου αγγεία το αίμα μπορεί να θεωρηθεί Νευτωνικό ρευστό, μια παραδοχή που δεν ισχύει σε μικρά αγγεία όπου οι ρυθμοί διάτμησης είναι μεγάλοι. Υπάρχουν διάφορα μοντέλα που περιγράφουν το ιξώδες του αίματος, π.χ. Casson, Hershel-Bulkley, Carreau, Quemada^[2]. Στην παρούσα μελέτη, το αίμα θεωρείται μη Νευτωνικό και η συμπεριφορά του περιγράφεται από την εξίσωση του Casson. Η εξίσωση του Casson (**Εξ. 1**) περιγράφει το ιξώδες του αίματος, μ , συναρτήσει του ρυθμού διάτμησης, γ , της διατμητικής τάσης, τ_y , και του ιξώδους σε υψηλούς ρυθμούς διάτμησης (ασυμπτωτικές τιμές), n_N , το οποίο εξαρτάται από την τιμή του αιματοκρίτη.

$$\mu = \left(\sqrt{\frac{\tau_y}{\gamma}} + \sqrt{n_N} \right)^2 \quad (1)$$

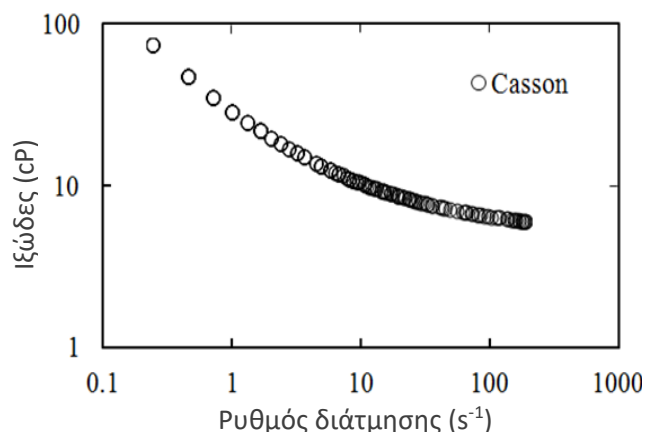
Στο **Σχήμα 1** παρουσιάζεται η καμπύλη μεταβολής του ιξώδους με το ρυθμό διάτμησης για αιματοκρίτη $Ht=55\%$ ^[3]. Η ταχύτητα του αίματος περιγράφεται από μια παλμική εξίσωση που εξαρτάται από τη συστολική και τη διαστολική πίεση της καρδιάς^[5,6] (**Σχήμα 2**). Σε μικρά αγγεία, μπορεί να γίνει η παραδοχή πως η ταχύτητα είναι σταθερή, εφόσον αποδειχτεί προηγουμένως^[7].

Στο παρόν πρόβλημα, η διάμετρος του αγγείου είναι μικρή (2.7mm) και οι ταχύτητες των ρευστών έχουν χαμηλές τιμές ($\approx 3m/s$), συνεπώς, η ροή θεωρείται στρωτή λόγω του μικρού αριθμού Reynolds. Η διάχυση λαμβάνει χώρα με μοριακά μέσα και το φάρμακο αναμιγνύεται με το αίμα λόγω των τοπικών διαφορών στη συγκέντρωσή του. Μαθηματικά, η διάχυση περιγράφεται από τον πρώτο και το δεύτερο νόμο του Fick (**Εξ. 2 & 3**) για την μόνιμη και τη δυναμική κατάσταση, αντίστοιχα^[8]. Οι νόμοι

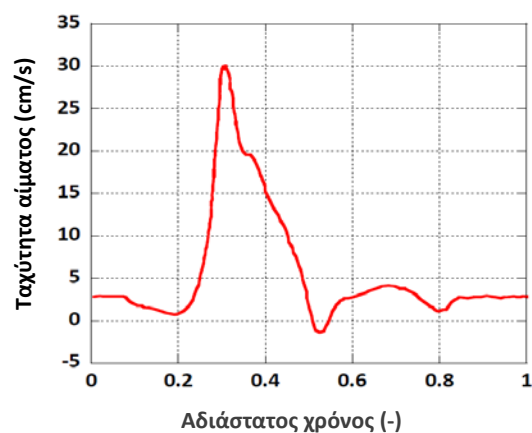
του Fick, περιγράφουν το ρυθμό ροής μάζας, J , συναρτήσει του συντελεστή διάχυσης, D , της συγκέντρωσης, c , και του χρόνου, t .

$$J = -D \nabla c \quad (2)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -D \nabla^2 c \quad (3)$$



Σχήμα 1. Ιξώδες αίματος με το μοντέλο Casson [2]

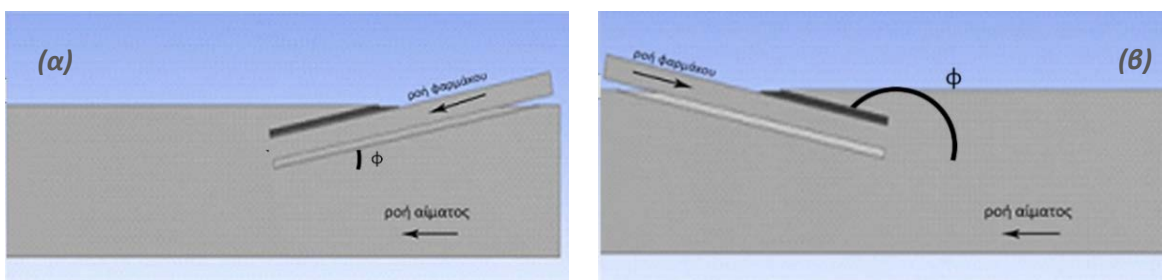


Σχήμα 2. Χρονικά μεταβαλλόμενη ταχύτητα αίματος [6]

ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΙΩΣΗ

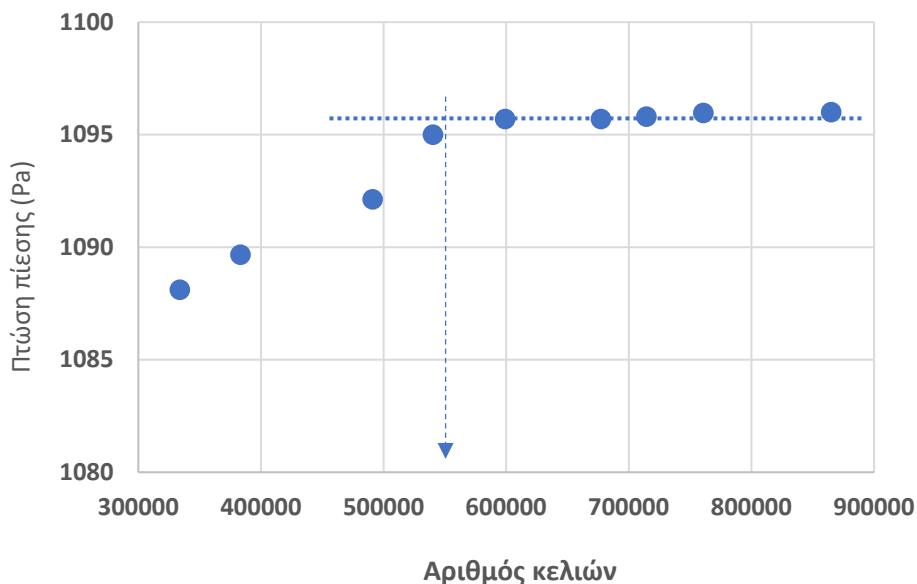
Το πρόβλημα επιλύεται με τη βοήθεια εμπορικού Κώδικα Υπολογιστικής Ρευστοδυναμικής (CFD-ANSYS 19.2) και η προσομοίωση πραγματοποιείται στην πλατφόρμα CFX.

Η γεωμετρία αποτελείται από δύο κυλινδρικούς, ευθύγραμμους αγωγούς μήκους 12cm και 7mm, που ενώνονται σε γωνία κλίσης ϕ και προσομοιώνουν το αιμοφόρο αγγείο και τη βελόνα έγχυσης του φαρμάκου, αντίστοιχα. Η διάμετρος του αγγείου είναι 2.7mm, που αντιστοιχεί στην κεφαλική φλέβα του πήχη^[9], η οποία χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις συνεχών εγχύσεων φαρμάκων. Για να μειωθεί το υπολογιστικό κόστος, χρησιμοποιείται επίπεδο συμμετρίας και το πρόβλημα επιλύεται στο ένα τμήμα. Στο Σχήμα 3 παρουσιάζεται η γεωμετρία του προβλήματος. Κατά την επίλυση του προβλήματος γίνεται η παραδοχή των ανελαστικών τοιχωμάτων του αγγείου. Το φάρμακο θεωρείται ότι έχει τις ιδιότητες του νερού ενώ η πυκνότητα του αίματος ισούται με 1060 kg/m^3 [9]. Εφαρμόζεται συνθήκη μη ολίσθησης στα τοιχώματα του αγγείου και της βελόνας και η ροή ορίζεται στρωτή. Το πρόβλημα επιλύεται σε δυναμική κατάσταση για συνολικό χρόνο 2s, το δε φάρμακο εγχύεται συνεχώς και με σταθερή ταχύτητα.



Σχήμα 3. Γεωμετρία στην περίπτωση της (α) ομοροής και της (β) αντιροής.

Δεδομένου ότι η ακρίβεια των αποτελεσμάτων εξαρτάται από τον αριθμό των κελιών του πλέγματος ελέγχθηκε η εξάρτηση της λύσης από την πυκνότητα του πλέγματος. Ως μεταβλητή ελέγχου ορίστηκε η πτώση πίεσης και επιλέχθηκε ο αριθμός των κελιών 550,000 (**Σχήμα 4**). Η πτώση πίεσης θεωρήθηκε σταθερή για απόκλιση τιμών $\pm 0.3\%$.



Σχήμα 4. Εξάρτηση της υπολογιζόμενης πτώσης πίεσης από τον αριθμό των κελιών του πλέγματος.

Αρχικά, ελέγχθηκε η ισχύς της παραδοχής της σταθερής ταχύτητας του αίματος σε σχέση με την παλμική μεταβολή, μεταβαλλόμενης της ταχύτητας του φαρμάκου. Στην πρώτη περίπτωση η ταχύτητα εισόδου του αίματος ορίστηκε παλμική και στη δεύτερη περίπτωση θεωρήθηκε σταθερή και ίση με 0.26m/s όπως προτείνεται στη σχετική βιβλιογραφία^[10] (**Σχήμα 2**). Το εύρος τιμών των παραμέτρων παρατίθενται στον **Πίνακα 1**. Το εύρος τιμών των *ID* καθορίστηκε από τα δυνατά μεγέθη των βελονών Gauge (G) που χρησιμοποιούνται για εγχύσεις φαρμάκων σε διαμέτρους αγγείων 3mm^[11]. Οι γωνίες φ από 10° έως 89° δηλώνουν ομορροή του φαρμάκου με το αίμα, ενώ οι γωνίες από 91° έως 170° αντιρροή (**Σχήμα 3**).

Πίνακας 1. Εύρος τιμών παραμέτρων.

Παράμετρος	Εύρος τιμών
Ταχύτητα φαρμάκου (m/s)	1-4.5
Γωνία φ (μοίρες)	10-170
Εσωτερική διάμετρος βελόνας (mm)	0.051-0.686
Συντελεστής διάχυσης ($10^{-9}m^2/s$)	0.015-1.50

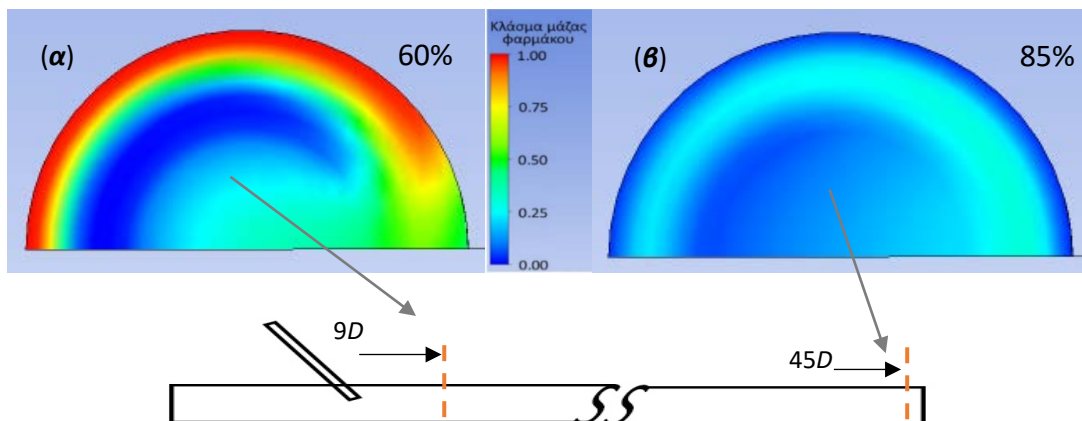
Προκειμένου να ποσοτικοποιηθεί η αποτελεσματικότητα της ανάμιξης ορίστηκε συντελεστής ομοιομορφίας της ανάμιξης **IME (Εξ. 4)**^[12], ο οποίος σε μια διατομή *A* δίνει την απόκλιση του κλάσματος μάζας, *c*, του φαρμάκου στα κελιά του πλέγματος από την μέση συγκέντρωση, \bar{c} .

$$IME = 1 - \frac{\int_A (c - \bar{c})^2 dA}{\int_A (\bar{c})^2 dA} \quad (4)$$

Μελετήθηκε η επίδραση του συντελεστή διάχυσης του φαρμάκου, της εσωτερικής διαμέτρου της βελόνας έγχυσης (ID) και της γωνίας φ στην ομοιομορφία της ανάμιξη.

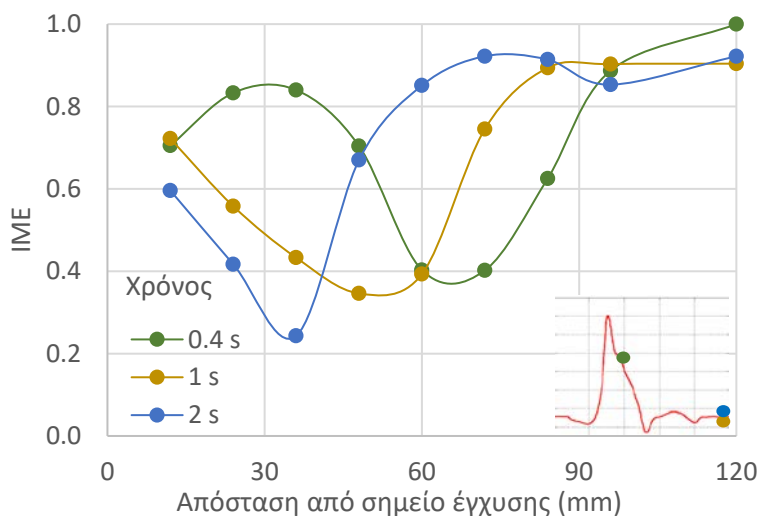
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ομοιομορφία της ανάμιξης μελετάται σε 10 ισαπέχουσες διατομές κατά μήκος του αγγείου. Όπως είναι αναμενόμενο, η ανάμιξη βελτιώνεται καθώς αυξάνεται η απόσταση από το σημείο έγχυσης (**Σχήμα 5**) ενώ μπορεί να θεωρηθεί πλήρης για τιμές άνω του 80%.



Σχήμα 5. Ομοιομορφία ανάμιξης σε απόσταση (α) 9D ή 2.4cm και (β) 45D ή 12cm από το σημείο έγχυσης του φαρμάκου.

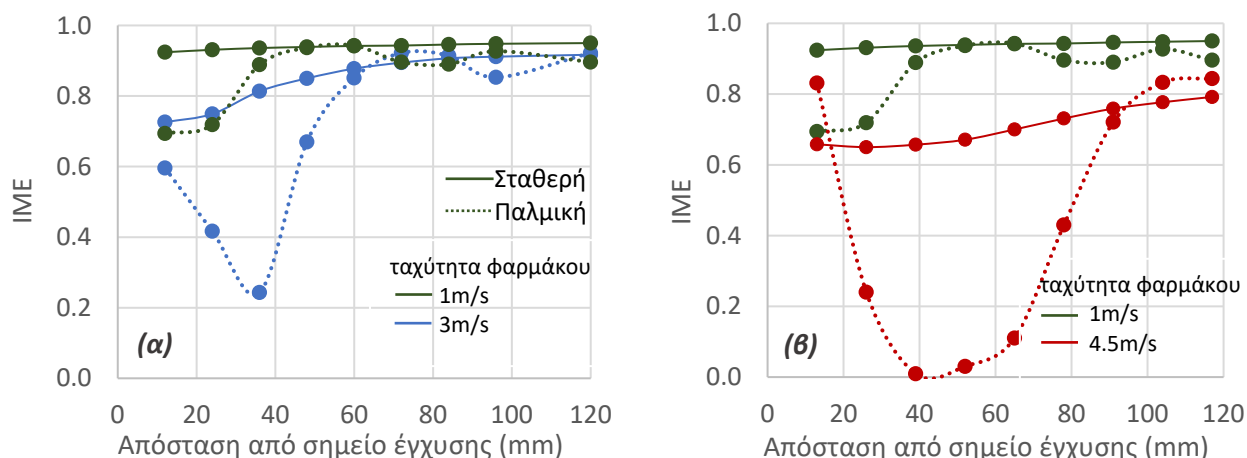
Διερευνήθηκε η επίδραση της απόστασης από το σημείο έγχυσης στην ομοιομορφία της ανάμιξης, για διάφορες χρονικές στιγμές. Βρέθηκε ότι κοντά στο σημείο έγχυσης η ομοιομορφία επηρεάζεται έντονα από τη χρονική μεταβολή του παλμού (**Σχήμα 6**), ενώ σε απόσταση 12cm, δηλαδή 45D μετά η ομοιομορφία είναι πρακτικά η ίδια ανεξάρτητα από τη χρονική στιγμή της μέτρησης.



Σχήμα 6. Ομοιομορφία ανάμιξης σε διαφορετικές χρονικές στιγμές για παλμική μεταβολή της ταχύτητας.

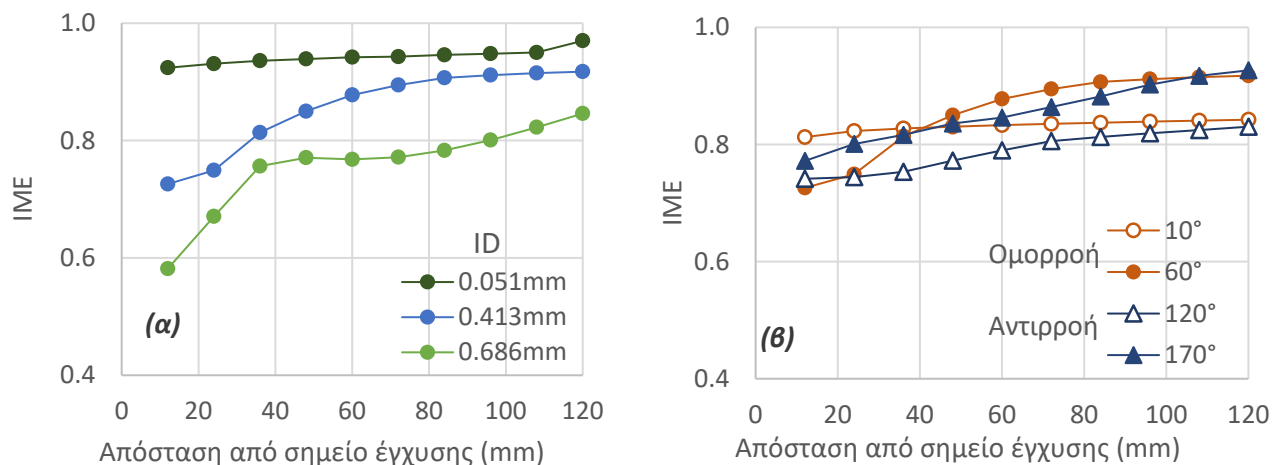
Στο **Σχήμα 7α** παρουσιάζεται η επίδραση της ταχύτητας του φαρμάκου για δεδομένη διάμετρο βελόνας στην ομοιομορφία της ανάμιξης για παλμικά μεταβαλλόμενη και σταθερή ταχύτητα αίματος. Παρατηρείται ότι για ταχύτητες φαρμάκου 1m/s έως 3m/s μετά από 60mm από το σημείο έγχυσης ο

βαθμός ανάμιξης είναι πρακτικά ο ίδιος ανεξάρτητα από την ταχύτητα του φαρμάκου και από την παραδοχή σταθερής ταχύτητας αίματος. Αντίθετα για ταχύτητα φαρμάκου 4.5 m/s η ομοιομορφία ανάμιξης για παλμική και σταθερή παροχή εξισώνεται σε μεγαλύτερη απόσταση (**Σχήμα 7β**). Επίσης, από **Σχήμα 7β** διαπιστώνεται πως η μείωση της ταχύτητας του φαρμάκου, με σταθερή διάμετρο βελόνας, βελτιώνει την ανάμιξη.



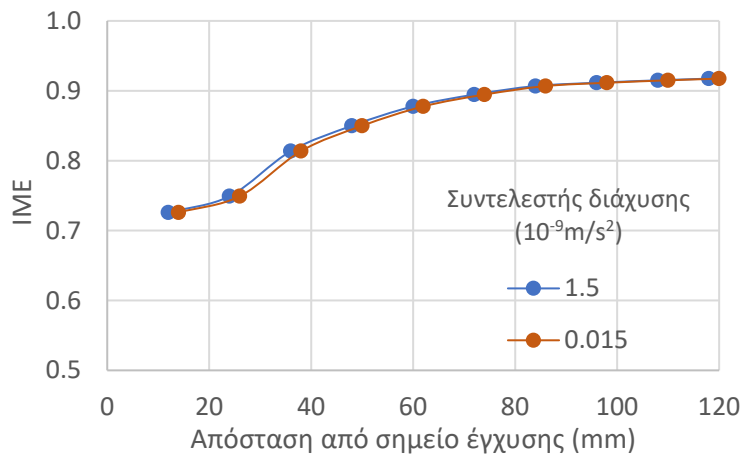
Σχήμα 7. Επίδραση (α) της ταχύτητας του φαρμάκου και (β) της ταχύτητας του αίματος στην ομοιομορφία της ανάμιξης (γωνιά 60°, διάμετρος βελόνας 0.413mm και χρονική στιγμή 2s)

Διερευνήθηκε επίσης η εξάρτηση της ανάμιξης από τη διατομή της βελόνας ή για σταθερή ταχύτητα από την παροχή του φαρμάκου (**Σχήμα 8α**). Όπως αναμενόταν ο βαθμός ανάμιξης εξαρτάται από την παροχή του φαρμάκου και βελτιώνεται με μείωση της παροχής. Βρέθηκε επίσης ότι η αποτελεσματικότητα της ανάμιξης εξαρτάται κυρίως από την κλίση της βελόνας έγχυσης και όχι από τη φορά έκχυσης του φαρμάκου στο αίμα (ομορροή/αντιρροή) (**Σχήμα 8β**).



Σχήμα 8. Επίδραση (α) της διαμέτρου της βελόνας (ID), (β) της γωνιάς φ στην ομοιομορφία της ανάμιξης (σταθερή ταχύτητα φαρμάκου 3 m/s).

Διερευνήθηκε επίσης η επίδραση του συντελεστή διάχυσης του φαρμάκου στο αίμα στο βαθμό ανάμιξης. Βρέθηκε ότι για το εύρος τιμών συντελεστή διάχυσης που χρησιμοποιήθηκε και ισχύει για τα φάρμακα (**Πίνακας 1**) ο συντελεστής διάχυσης δεν επηρεάζει πρακτικά την ανάμιξη (**Σχήμα 9**).



Σχήμα 9. Επίδραση του συντελεστή διάχυσης του φαρμάκου στην ομοιομορφία της ανάμιξης (γωνιά 60°, διάμετρος βελόνας 0.413mm και χρονική στιγμή 2s).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα εργασία, μελετήθηκαν οι παράγοντες που επηρεάζουν την ανάμιξη, κατά την έγχυση φαρμάκου σε αγγείο μικρής διαμέτρου. Βρέθηκε ότι η παραδοχή της σταθερής ταχύτητας του αίματος μπορεί να εφαρμοστεί για ταχύτητα φαρμάκου μικρότερη από 3m/s. Η ανάμιξη βελτιώνεται καθώς μειώνεται η ταχύτητα του φαρμάκου ή αντίστοιχα η παροχή του, διατηρώντας σταθερή τη διάμετρο της βελόνας. Ομοίως, η ανάμιξη βελτιώνεται μειώνοντας τη διάμετρο της βελόνας έγχυσης ή αντίστοιχα την παροχή του φαρμάκου και διατηρώντας σταθερή την ταχύτητά του. Η αποτελεσματικότητα της ανάμιξης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την κλίση της βελόνας έγχυσης. Τέλος, η ανάμιξη δεν επηρεάζεται από τη μεταβολή του συντελεστή διάχυσης για τις τάξεις μεγέθους συντελεστή διάχυσης που εξετάστηκαν και ισχύουν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Chhabra, R. and Richardson, J. *Non-Newtonian flow and applied rheology*. Butterworth-Heinemann/Elsevier, Ams (2011)
- [2] Pratumwal, Y, Limtrakarn, W, Muengtaweepongsa, S, Phakdeesan, P, Duangburong, S, Eiamaram, P, Intharakham, K. Songklanakarin, *J. Science and Technology*, 39(5) (2017) 625-631
- [3] Mouza, A.A., Skordia, O., Tzouganatos, I. and Paras, S.V. *Fluids*, 3(4) (2018) 75
- [4] Rubenstein, D., Yin, W. and Frame, *Biofluid Mechanics* (2015) 161-223.
- [5] Nichols, W.W., O'Rourke, M.F., *McDonald's Blood flow in arteries*, Oxford Uni. Press, NY (2011)
- [6] Sun, Y., Sjoberg, B., Ask, P., Loyd, D. and Wranne, B. *Am J Physiol*, 268(1 Pt 2) (1995) 476-89
- [7] Geers, A., Larrabide, I., Morales, H. and Frangi, A. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*, (2010) 2622-2625
- [8] Gudiño, E. and Sequeira, A. *Appl Math Model*, 46 (2017)
- [9] Bergan, John J. and Bunke-Paquette, Nisha, *The vein book*. Oxford Uni. Press, Oxf (2004)
- [10] Virani, T. *Care and maintenance to reduce vascular access complications*. Registered Nurses Association of Ontario, To (2005)
- [11] Hamiltoncompany.com *Needle Gauge Index | Laboratory | Hamilton Company* (2019).
- [12] Kanaris, A., Stogiannis, I., Mouza, AA., Kandlikar, S. *Heat Transfer Eng*, 36:13 (2015) 1122-1131