

UŽITNÝ VZOR

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2012 - 25525**

(22) Přihlášeno: **15.12.2011**

(47) Zapsáno: **18.06.2012**

(11) Číslo dokumentu:

23978

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:
G09B 23/30 (2006.01)

(73) Majitel:

Vysoké učení technické v Brně, Brno, CZ

(72) Původce:

Jedelský Jan Ing. Ph.D., Bilovice nad Svitavou, CZ

Jicha Miroslav prof. Ing. CSc., Brno, CZ

Lízal František Ing., Zlobice, CZ

Kršek Přemysl doc. Ing. Ph.D., Brno, CZ

(74) Zástupce:

Ing. Veronika Zemanová, Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300

(54) Název užitého vzoru:

Průhledný model části dýchacích cest člověka pro studium transportu aerosolů a vizualizaci proudění vzduchu

CZ 23978 U1

Průhledný model části dýchacích cest člověka pro studium transportu aerosolu a vizualizaci proudění vzduchu

Oblast techniky

Technické řešení se týká realistického průhledného modelu části dýchacích cest člověka pro zkoumání transportu aerosolu pomocí optických měřicích metod a vizualizaci proudění vzduchu v tomto modelu, který zahrnuje prostorově větvenou vnitřní dutinu se vstupním otvorem pro vstup aerosolu a se soustavou výstupních otvorů pro výstup aerosolu.

Dosavadní stav techniky

Dýchací trakt člověka je složitým orgánem, jehož činnost z biomechanického hlediska není zcela objasněna. V současné době je předmětem zkoumání především problematika transportu a usazování aerosolu (malých kapalných nebo pevných kulových i nekulových částic a vláken v plynném médiu) v respiračním systému. Toto téma přitahuje stále více pozornosti s ohledem na znečištění ovzduší a také vzhledem k vývoji metod cílené dodávky terapeutických aerosolů k léčbě celého spektra nemocí, nejenom plicních.

Vývoj léčby některých nemocí se ubírá stále více směrem používání inhalovaných terapeutických aerosolů. Tak, jak se postupně daří objasňovat tento způsob dodávky léků, roste počet druhů léků, které se stávají vhodnými „kandidáty“ pro aerosolovou formu léků, včetně antimikrobiálních prostředků (např. antituberkulózních), vakcín, proteinů (např. inzulin pro terapii cukrovky), oligonukleotidů (např. pro genovou terapii cystické fibrózy) a dalších nemocí. Výhoda terapie pomocí inhalace je zřejmá při plicních onemocněních (např. aplikace léku do oblasti nádoru v dýchacích cestách či při léčbě tzv. chronické obstrukční plicní nemoci). Používání inhalovaných aerosolů je umožněno zejména díky velkému povrchu alveol a zvýšené pravděpodobnosti absorpce tímto povrchem. Avšak aby byl tento způsob medikace účinný, je nutné, aby byly aerosoly dopraveny do periferních dýchacích cest a neskončily v ústní dutině či v hrdle. V některých případech je požadováno, aby došlo k aplikaci na specifických místech, např. v oblasti cariny (častý výskyt novotvarů). Objasnění možností tzv. cílené dodávky terapeutických aerosolů je tedy podmínkou k léčbě různých nemocí.

Léčba pomocí inhalovaných aerosolů má velmi rychlý nástup účinku, snižuje nepřátelskou reakci organismu a k léčbě je třeba menší množství léku než při perorální léčbě. Oproti léčbě pomocí injekcí nevyžaduje léčba pomocí inhalovaných aerosolů zaučený zdravotní personál a je pro pacienta velmi pohodlná. Výsledky mohou být využity v nemocnicích, mohou být využity následně výrobci aerosolových lékových forem, či výrobci nebulizérů.

Jednou z možností, jak získat nové poznatky o transportu a depozici částic v dýchacím traktu člověka, je experimentální výzkum založený na fyzickém modelu dýchacího traktu s použitím metod známých z oblasti mechaniky tekutin. V minulosti se používaly nejčastěji modely založené na zprůměrovaném dospělém člověku (nejznámější jsou Weibelův symetrický A model nebo Horsfieldův asymetrický model). Tyto modely byly - zejména z výrobních důvodů a pro umožnění kontroly depozice uvnitř modelu - velmi zjednodušené, obsahovaly menší počet bifurkací, tedy větvení (obvykle 2 až 3 větvení), hladké stěny s válcovým průřezem a idealizovanou geometrií se symetrickým větvením průdušnic pouze v rovině, ačkoli ve skutečnosti jsou větvení prostorová. Tvar takovýchto modelů tedy neodpovídá dostatečně skutečnému tvaru dýchacího ústrojí člověka a výsledky získané využitím takovýchto modelů není možné považovat za zcela relevantní.

Z českého patentu CZ 302640 je znám rozebiratelný model části dýchacího traktu člověka, jehož geometrie vnitřní dutiny je realistická a poskytuje výborné možnosti studia depozice aerosolu. Uvedený model ovšem není vhodný pro studium transportu aerosolu a vizualizaci proudění vzduchu uvnitř modelu, neboť je vyrobený z materiálu, který není průhledný, resp. je nejvýše průsvitný.

Experimentální studium proudění a transportu aerosolu v modelu se dnes obvykle provádí pomocí optických metod, jako je např. laserová dopplerovská anemometrie nebo particle image velocimetry. Zde je nutné řešit problémy lomu světelného paprsku (případně světelné roviny) při průchodu prostředím s odlišnými hodnotami indexu lomu světla - ze vzduchu přes stěnu modelu
 5 opět do vzduchu a také následné odrazy světla na stěnách modelu. K tomu se používají dva přístupy. První přístup využívá výše uvedené zjednodušené modely s jednoduchými rotačními válcovými případně rovinnými stěnami. U těchto modelů je snadné provádět korekce lomu světla procházejícího laserového paprsku nebo světelné roviny. Nevýhodou je to, že výsledky proudění v jednoduchých trubicích se kvalitativně i kvantitativně liší od dat získaných z realistických modelů.
 10 Druhý přístup využívá modely s realistickou geometrií, ale jako optické prostředí je použita vně modelu i uvnitř kapalina s indexem lomu shodným s indexem lomu materiálu stěn modelu. Používá se například směs vody a glycerinu nebo tetrahydronaftalen. Tyto modely bývají obvykle vyrobené ze skla jako tenkostěnné zjednodušené modely s ne zcela realistickou geometrií nebo jsou vytvořeny jako dutiny v masivu ve tvaru kvádrů. Zde je nevýhodou to, že je nutné provést
 15 přepočet podmínek experimentu na shodná bezrozměrná kritéria proudění a transportu částic (Reynoldsovo, Womersleyho a Stokesovo číslo). To může zejména u Stokesova čísla činit potíže, a ani při splnění těchto kritérií není proudění kapaliny zcela shodné s prouděním vzduchu.

Podstata technického řešení

Výše zmíněné nevýhody odstraňuje model části dýchacích cest člověka pro zkoumání transportu aerosolu pomocí optických měřicích metod a vizualizaci proudění vzduchu v tomto modelu, kterýžto model zahrnuje vnitřní dutinu se vstupním otvorem pro vstup aerosolu a se soustavou výstupních otvorů pro výstup aerosolu, jehož vnitřní dutina je prostorově větvená a stěny modelu sestávají z průhledného silikonového materiálu o tloušťce 0,5 až 1 mm, zesílených v oblasti vstupního otvoru na tloušťku v rozmezí 2 až 3 mm.

25 S výhodou je model dvojdílný, přičemž jednotlivé díly jsou navzájem spojeny zasunutím jejich koncových částí do sebe a stěny modelu jsou v oblasti napojení jednotlivých dílů zesíleny na tloušťku v rozmezí 2 až 3 mm.

Pro zajištění co nejlepších vypovídacích hodnot měření tvar vnitřní dutiny modelu a zvrásnění povrchu jeho vnitřní dutiny s výhodou odpovídají tvaru vnitřní dutiny a zvrásnění povrchu vnitřní dutiny části dýchacího traktu alespoň jednoho člověka.

30 Pro stabilní ustavení všech částí modelu v odpovídajících pozicích je model s výhodou opatřen opěrným drátěným rámem pro jeho podepření v pracovní poloze, přičemž opěrný drátěný rám zahrnuje podstavu, k níž jsou svými dolními konci připojeny stojiny s držáky, z nichž každý je uzpůsobený pro uchycení modelu v oblasti přiléhající k jeho vstupnímu otvoru nebo jednomu z jeho výstupních otvorů.

Výše popsany model je možné vyrobit tak, že se data o tvaru vnitřní dutiny části dýchacích cest člověka vloží do přístroje pro rychlou výrobu dílců a tímto přístrojem se vyrobí jádro, jehož vnější tvar odpovídá uvedenému tvaru vnitřní dutiny, načež se jádro pokryje průhlednou silikonovou vrstvou o tloušťce 0,5 až 1 mm, v koncovkách zesílenou na tloušťku 2 až 3 mm, poté se
 40 silikonová vrstva vytvrdí, načež se seříznutím koncových částí modelu vytvoří vstupní otvor a výstupní otvory a jádro se vyplaví a / nebo rozdrobí a odstraní z modelu. Pro zlepšení průhlednosti stěn modelu se po odstranění jádra vnitřní povrch modelu s výhodou pokryje ještě jednou vrstvou průhledného silikonu.

45 Krok pokrytí jádra průhlednou vrstvou silikonu o tloušťce 0,5 až 1 mm je možné provést postupným nanášením šesti až čtrnácti vrstev dvousložkového polydimethylsiloxanu, přičemž jádro se při nanášení otáčí pro vytvoření stejnoměrné tloušťky silikonové vrstvy, a po nanášení každé z vrstev se silikon vytvrdí.

Zejména v případě použití jádra vytvořeného metodou trojrozměrného tisku je výhodné na toto jádro před pokrytím silikonovou vrstvou nanést v alespoň jedné vrstvě separační prostředek,

Model 1 znázorněný na obr. 1 obsahuje vstupní otvor 20 pro přívod aerosolu do jeho vnitřní dutiny a soustavu výstupních otvorů 25 pro odvod aerosolu z jeho vnitřní dutiny. Znázorněný model 1 obsahuje vnitřní dutinu, která odpovídá vnitřní dutině dýchacích cest člověka od dutiny ústní až po třetí, resp. čtvrtou generaci větvení.

- 5 Jádru (negativ) modelu bylo rozděleno na dvě části, výsledný model pak vznikl spojením těchto dvou částí nasunutím. Obě jádra modelu (negativy) byla vyrobena technologií trojrozměrného tisku na tiskárnách Z Corporation z materiálů ZP 102, případně ZP 103, tato technologie vytváří reálné trojrozměrné modely z kompozitu při rozlišení 0,1 mm. Na jádra bylo nanášeno 5 až 7 vrstev separačního prostředku ve formě vodou rozpustného roztoku polyvinylalkoholu, který
- 10 brání průniku silikonu do jádra. Po zaschnutí separačního prostředku byly postupně nanášeny pomocí štětce jednotlivé vrstvy dvousložkového polydimethylsiloxanu, konkrétně průhledného silikonu Sylgard 184 (Dow Corning). Po nanesení každé vrstvy byl model umístěn do horkovzdušné pece, čímž se urychlilo vytvrzení silikonu. Vytvrzování probíhalo vždy po dobu deseti minut za teploty 150 °C. Postupně bylo nanášeno několik vrstev silikonu, obecně je vhodné nanést 6 až 14 vrstev silikonu, a to podle požadované výsledné tloušťky. Při nanášení vrstev se
- 15 model pravidelně otáčel, aby vrstva silikonu byla rovnoměrná. Po vytvrzení poslední vrstvy byly odříznuty konce větví a vstupu a jádro se separátorem bylo postupně za pomoci malé vodní trysky rozdrobeno / rozpuštěno a vyplaveno ven z modelu. Výsledkem této fáze byl již pozitiv silikonového modelu, který však nebyl dokonale průhledný kvůli drsnosti vnitřní stěny. Proto
- 20 byla nanášena ještě vnitřní vrstva silikonu a provedeno opětovné vytvrzení v horkovzdušné peci, čímž vznikl dokonale průhledný realistický tenkostěnný model plic.

Počet nanášených vrstev silikonu závisí na jeho viskozitě; čím nižší viskozita, tím více vrstev je nutné nanést pro vytvoření požadované výsledné tloušťky stěny modelu.

- 25 Teoreticky je možné vyrobit jádro a tedy i model z jednoho kusu, z technologického hlediska je ale výhodné, rozdělit data o tvaru vnitřní dutiny části dýchacích cest člověka na dvě části, z nichž první část zahrnuje data o tvaru vnitřní dutiny průdušnice a případně i dutiny ústní a druhá část zahrnuje data o navazující větvené vnitřní dutině průdušek až do třetí nebo čtvrté generace větvení. Tato data se pak upraví tak, aby alespoň jeden z dílů obsahoval koncovku pro jeho napojení na druhý z dílů. Teprve poté se data vloží do přístroje pro rychlou výrobu dílců a vyrobí se obě
- 30 části jádra, která se následně použijí pro výrobu dvou samostatných částí modelu, které se následně navzájem spojí.

- Jádru modeluje možné vyrobit i pomocí jiné metody, kde použití PVA separátoru není nezbytné. Např. výroba metodou Fused deposition modeling na stroji Fortus 400mc, kde se jako stavěcí materiál jádra použije tzv. vyplavitelná podpora (polymer SR-30). Dále se nanáší silikon Sylgard
- 35 184 stejně jako u výše uvedené metody.

- V obou výše uvedených případech je nutné, aby takto vyrobené jádro, které reprezentuje dutinu výsledného modelu dýchacího traktu člověka, bylo možné pomocí vhodné techniky později rozpustit nebo rozdrobit. Po vytvrzení silikonu je pak odstraněno vymytím proudem vody nebo mechanicky jádro se separátorem a pro zajištění dokonalé průhlednosti je aplikována ještě jedna
- 40 dodatečná vrstva silikonu na vnitřní stranu modelu. Tenké stěny modelu jsou nutné pro optický přístup do modelu bez silných deformací a lomu světla, aby se umožnilo studium transportu částic nebo vizualizace proudění pomocí optických metod.

- Výsledný model není samonosný, a proto je s výhodou uchycen např. v drátěném rámu, který nebrání provádění optických měření, avšak zajišťuje dostatečnou tuhost modelu, jeho uchycení v
- 45 polohovacím zařízení, umožňuje připojení přívodních hadic a zachycuje síly, kterými tyto hadice na model působí. Takovýto opěrný drátěný rám může zahrnovat podstavu, k níž jsou svými dolními konci připojeny stojiny s držáky. Nejvýše uložený je pak držák určený pro uchycení modelu 1 v oblasti přiléhající k jeho vstupnímu otvoru 20, další stojiny jsou opatřeny níže uspořádanými držáky pro uchycení částí modelu 1 přiléhajících k jeho výstupním otvorům 25. S výhodou jsou
- 50 alespoň některé stojiny ze silného drátu, který je dostatečně ohebný, aby umožnil jeho ohnutí do

zejména vodou rozpustný roztok na bázi polyvinylalkoholu, který se před nanášením silikonové vrstvy nechá zaschnout.

Pro zrychlení procesu vytvrzování je vhodné provést vytvrzení naneseného průhledného silikonu v horkovzdušné peci za teploty 130 °C až 160 °C s výdrží 8 až 12 minut.

- 5 Technologie rapid prototyping, tedy technologie pro rychlou výrobu dílců, spočívá v tom, že se požadovaný dílec na základě dat o virtuálním (v počítači uloženém) modelu vyrábí nanášením tenkých vrstev na základní desku, která po dokončení každé vrstvy klesne právě o tloušťku této vrstvy. Mezi druhy technologie rapid prototyping, které jsou vhodné pro výrobu jednotlivých segmentů, patří metoda trojrozměrného tisku (3D printing) nebo metoda nanášení taveného ma-
10 teriálu (fused deposition modeling).

Pro zajištění co nejrealističtější podoby vnitřní dutiny výsledného modelu se virtuální model s výhodou vytvoří na základě dat získaných měřením tvaru dýchacího traktu alespoň jednoho skutečného člověka.

Přehled obrázků na výkresech

- 15 Technické řešení bude dále podrobněji popsáno pomocí příkladných provedení a s odkazy na obrázek, kde na obr. 1 je schematicky znázorněn tvar modelu části dýchacích cest od úst po 3. až 4. generaci větvení.

Popis příkladných provedení

- 20 Geometrická data pro konstrukci příkladného provedení modelu 1 části dýchacího traktu podle tohoto technického řešení, zejména s ohledem na jeho vnitřní dutinu, byla získána ze dvou zdrojů:

- a) Pro tracheo-bronchiální strom do 4. generace větvení byla použita digitální referenční data publikovaná skupinou prof. Kriete, USA [Schmidt, A., Zidowitz, S., Kriete, A., Denhard, T., Krass, S. & Peitgen, H. O. (2004). J. Computerized Medical Imaging and Graphics, 28, 203-211.]. Tato data jsou založena na in-vitro vzorku plic získaném z dospělého muže. Geometrie plic byla po preparaci snímána pomocí CT s vysokým rozlišením. Získaná data se vyznačují vy-
25 sokou přesností, vysokým počtem generací větvení a podrobným statistickým popisem morfolo-
gie. Data uvádějí geometrii stromu jako textový popis souřadnic uzlů a průměry kanálů v nich. Z tohoto popisu byl metodou Marching Spheres („Postupující koule“, koule interpolovaně prochází po uzlech stromu a její průměr se lineárně mění podle parametrů v uzlech) vygenerován virtuální
30 rastrový objemový model vnitřních stěn sledované části dýchacích cest od průdušnice po 4. ge-
neraci větvení včetně.

- b) Pro část od úst po průdušnici (tracheu) byla použita geometrie horní části modelu z Lovelace
35 Respiratory Research Institute, Albuquerque, jde o „A model“ [Zhou and Cheng, Y.S. Particle
deposition in a cast of human tracheobronchial airways. Aerosol Science and Technology, 2005,
39(6), 492-500]. Tento voskový model poskytuje podrobné údaje o realistické geometrii uvedené
části dýchacích cest včetně komplexních struktur hlasivek (glottis) a příklopky hrtanové (epi-
glottis). Model byl skenován zařízením Atos (GOM), převeden do STL formátu a spojen s výše
uvedeným modelem v průdušnici. Metody počítačového zobrazování v lékařství jsou popsány
40 rovněž v Schmidt, A., Zidowitz, S., Kriete, A., Denhard, T., Krass, S. & Peitgen, H. O. (2004). J.
Computerized Medical Imaging and Graphics, 28, 203-211.

- Digitální data o těchto dvou virtuálních modelech byla zkombinována a virtuální modely pečlivě
napojeny na sebe v oblasti průdušnice. Dále byla provedena vektorizace metodou Marching
Cubes a vyhlazení získaného geometrického modelu. Výsledkem je vektorový model ve formě
45 polygonální trojúhelníkové sítě popisující geometrii vnitřního povrchu dýchacích cest. Tento
vektorový model byl nakonec uložen ve vhodných formátech pro export do navazujících systémů
(STL, VRML atd.) pro rychlou výrobu dílců, přístroje pro rapid prototyping.

požadované polohy, a současně dostatečně tuhý, aby ve zvolené poloze i s upevněnou částí modelu 1 při měření setrval.

Model části dýchacích cest člověka, resp. příkladné provedení modelu 1 schematicky znázorněné na obr. 1 má realistickou komplikovanou geometrii, jeho vnitřní dutina odpovídá morfologii dýchacích cest skutečného člověka a simuluje vnitřní stěny hrdla, hlasivky, průdušnici a průdušky s mnohonásobným větvením kanálů do 3. až 4. generace. Model 1 je možné prodloužit až do 6. až 7. generace s využitím koncových segmentů popsanych v patentu CZ 302640.

Realistická geometrie modelu 1 podle tohoto technického řešení obsahuje komplexní struktury v oblasti hlasivek, vyznačuje se nekruhovými průřezy a zakřivenou střednicí trubic, stěnami s proměnným zkřivením, zvlněná stěna průdušnice s hladkým povrchem, větvení průdušek (vzduchovodů) jsou asymetrická s ostrými ohyby větví a postupně se redukcí průměrem vzduchových cest, stejně jako u skutečného člověka. Hlavní bronchy obsahují hřebenovité chrupavčité kroužky.

Přívod vzduchu do modelu 1 je realizován připojením vývěvy na výstupy větvení pro stacionární proudění vzduchu. Aerosol potřebných vlastností (velikost, koncentrace, tvar) je do modelu 1 dodáván z vhodného generátoru aerosolu (např. kondenzační generátor).

Průmyslová využitelnost

Segmentový model podle tohoto technického řešení je využitelný zejména pro studium transportu aerosolu a proudění vzduchu pro účely studia dopadu znečištění ovzduší a pro účely studia cílené dodávky léků inhalací. Model umožňuje s použitím vhodných optických měřicích a vizualizačních metod získat kvantitativní data o rychlosti a trajektorii pohybu aerosolu v jednotlivých místech modelu a o charakteru proudění vzduchu v jednotlivých trubicích a větveních. Je možné použít známé a dostupné metody pro měření transportu částic, například laserovou dopplerovskou anemometrii nebo particle image velocimetry (nepřímé měření rychlosti pohybu částice tak, že se změní změna polohy částice za definovaný časový úsek) a vizualizační metody jako například kouřová metoda, vizualizace pomocí heliových bublin a podobně. Výsledky mohou sloužit přímo jako údaje o dynamice proudění a transportu aerosolu v dýchacím traktu nebo jako podklady pro validaci numerických modelů.

Průhledný model podle tohoto technického řešení umožňuje také studium charakteristik proudění během dýchacího cyklu - průtoky jednotlivými větvemi, tlakové ztráty na jednotlivých trubicích i v celém modelu.

Průhledný model podle tohoto technického řešení může být využit i jako výuková pomůcka na lékařských či farmakologických fakultách, pro studium biomechaniky a podobně. Dále je možné využití při ukázkách funkce lidských orgánů a aplikaci léčebných přístupů, bronchoskopii, zavádění dýchacích sond (endotracheální intubace) a podobně.

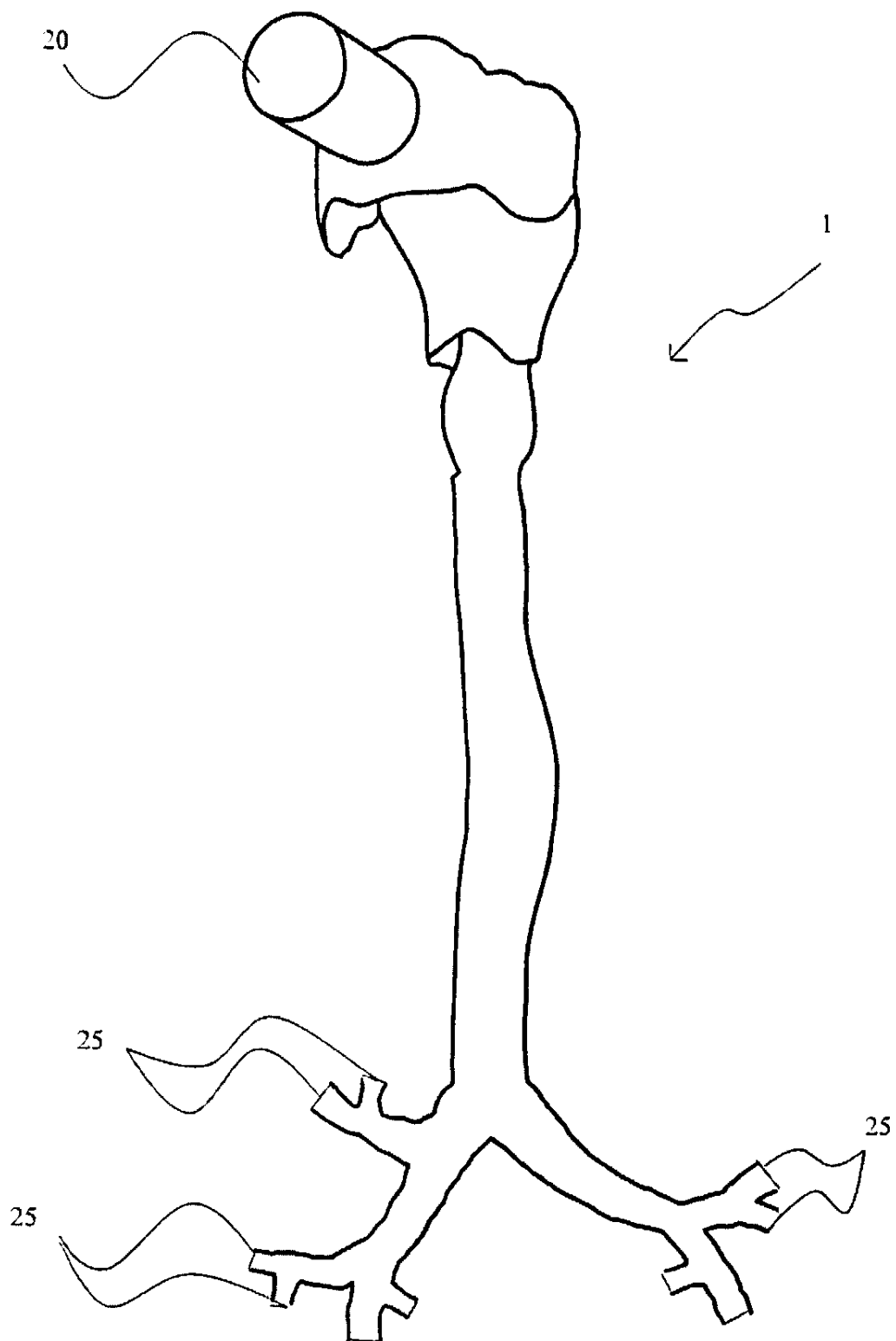
N Á R O K Y N A O C H R A N U

1. Model (1) části dýchacích cest člověka pro zkoumání transportu aerosolu pomocí optických měřicích metod a vizualizaci proudění vzduchu v tomto modelu, kterýžto model zahrnuje vnitřní dutinu se vstupním otvorem (20) pro vstup aerosolu a se soustavou výstupních otvorů (25) pro výstup aerosolu, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že vnitřní dutina je prostorově větvená a stěny modelu (1) sestávají z průhledného silikonového materiálu o tloušťce 0,5 až 1 mm, zesílených v oblasti vstupního otvoru (20) na tloušťku v rozmezí 2 až 3 mm.

2. Model podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že je dvojdílný, přičemž jednotlivé díly jsou navzájem spojeny zasunutím jejich koncových částí do sebe a stěny modelu (1) jsou v oblasti napojení jednotlivých dílů zesíleny na tloušťku v rozmezí 2 až 3 mm.
- 5 3. Model podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že tvar jeho vnitřní dutiny a zvrásnění povrchu jeho vnitřní dutiny odpovídají tvaru vnitřní dutiny a zvrásnění povrchu vnitřní dutiny části dýchacího traktu alespoň jednoho člověka.
- 10 4. Model podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že je opatřen opěrným drátěným rámem pro jeho podepření v pracovní poloze, přičemž opěrný drátěný rám zahrnuje podstavu, k níž jsou svými dolními konci připojeny stojiny s držáky, z nichž každý je uzpůsobený pro uchycení modelu v oblasti přiléhající k jeho vstupnímu otvoru nebo jednomu z jeho výstupních otvorů.

1 výkres

Obr. 1



Konec dokumentu