

Mathematical Modeling and Simulation in order to Evaluation of the Nanoparticle Size in the Magnetic Drug Targeting System

G. Valizadeh^{1*}, F. Fatemi², M. Shahabadi³, M. Oghabian⁴, M. Pouladian⁵

^{1,2}Research Center for Science and Technology in Medicine, Faculty of Engineering, science and research branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

³School of Electrical and Computer Engineering, College of Engineering, Tehran University, Tehran, Iran

⁴Research Center for Science and Technology in Medicine, Faculty of Medical Physics, Tehran University, Tehran, Iran

⁵Faculty of Engineering, science and research branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

MTDDS is an innovative treatment modality to completely tumor remission with no negative side effect. In this method functionalize magnetic nanoparticles are designed as the drug carrier to get the specific target in the body. Anticancer agents are bounded to magnetite nanoparticles with biocompatible starch coating suspended in the fluid. Now if they are injected intra-arterially near the target volume, they would be trapped at the target region via a local applied magnetic field with the high gradient near the target site. In this paper we have evaluated some nanoparticle trajectories with different size in order to evaluate the effect of the size on the efficiency of the magnetic drug targeting system.

Keywords: *Magnetic drug delivery, nanoparticle, Iron oxide, COMSOL, particle trajectory*

*Corresponding author

Address: Gelareh Valizadeh, Research Center for Science and Technology in Medicine, Faculty of Engineering, science and research branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

E-mail: gvalizadeh@gmail.com

مدل‌سازی ریاضی و شبیه‌سازی به منظور بررسی اثر اندازه‌ی نانوذرات مغناطیسی حامل دارو در سیستم دارورسانی مغناطیسی

گلاره ولی‌زاده^{۱*}، فاطمه فاطمی^۲، محمود شاه‌آبادی^۳، محمدعلی عقابیان^۴، مجید پولادیان^۵

^{۱،۲} مرکز تحقیقات علوم و تکنولوژی در پزشکی، دانشکده فنی و مهندسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران

^۲ دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشگاه تهران، تهران

^۴ مرکز تحقیقات علوم و تکنولوژی در پزشکی، دانشکده فیزیک پزشکی، دانشگاه تهران، تهران

^۵ دانشکده فنی و مهندسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران

چکیده

دارورسانی مغناطیسی، نوعی روش درمانی است که در آن، عامل‌های دارویی از بین برنده‌ی تومور و یا سلول‌های سرطانی، روی یک هسته‌ی مغناطیسی بارگذاری شده است که با اعمال یک میدان مغناطیسی خارجی، از حضور این داروها در سایر نقاط بدن و بافت‌های سالم جلوگیری می‌کند. بدین صورت، اثرهای جانبی ناخواسته حاصل از شیمی درمانی‌های مرسوم به طور چشم‌گیری کاهش می‌یابد. این روش، موانع و مشکلاتی دارد که به نظر می‌رسد با بهینه‌سازی پارامترهای مؤثر در آن، می‌تواند موانع و مشکلات آن کم‌تر شود. هدف اصلی این مقاله، بررسی اثر قطر هسته‌ی مغناطیسی به عنوان یکی از عوامل مهم و مؤثر در بهبود روش دارورسانی مغناطیسی است. درین تحقیق، رفتار چند نانوذره‌ی مغناطیسی با قطرهای متفاوت تحت تأثیر نیروی مغناطیسی حاصل از یک میدان مغناطیسی خارجی و نیروی هیدرودینامیکی ناشی از عبور یک سیال در لوله‌ای که رگ را شبیه‌سازی می‌کند، مورد تحلیل قرار گرفت. با بررسی خط سیر ذرات با قطرهای متفاوت، امکان پیش‌بینی تأثیر اندازه‌ی نانوذرات مغناطیسی بر بازده این روش به دست آمد.

کلیدواژه‌ها: دارورسانی مغناطیسی، نانوذره، اکسید آهن، *COMSOL*، مسیر ذرات

*عهده‌دار مکاتبات

نشانی: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، دانشکده فنی و مهندسی، مرکز تحقیقات علوم و تکنولوژی در پزشکی

پیام نگار: gvalizadeh@gmail.com

۱- مقدمه

جریان خون بیمار می‌شود. کمپلکس دارو/حامل، حول تومور را احاطه کرده و در حین تمرکز کمپلکس در نزدیکی تومور، دارو از حامل جدا گشته و وارد سلول‌های تومور خواهد شد. پس از حذف میدان، نانوذرات مغناطیسی از طریق ارگان‌هایی مانند طحال و کبد از بدن خارج می‌شوند. به هر حال، یافتن روشی جهت پیش‌بینی رفتار ذرات در سیستم‌های دارورسانی مغناطیسی برای بررسی میزان کارایی این روش امری ضروری است. از این روی، درین مقاله به مدل‌سازی سیستمی مغناطیسی و مشاهده خط سیر ذرات در چنین سیستم‌هایی انجام شد.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- شبیه‌سازی

برای بررسی خط سیر نانوذرات مغناطیسی تحت میدان مغناطیسی اعمال شده‌ی خارجی به داخل یک محیط چگال، به آگاهی از خصوصیات میدان مغناطیسی مانند چگالی شار مغناطیسی در محیط مورد بررسی نیازمند است. برای نیل به این هدف با استفاده از نرم‌افزار COMSOL 4.2 به شبیه‌سازی مدل هندسه‌ای مطلوب به عنوان سیستم مغناطیسی پرداخته شد. مدل مذکور از دو الکترومگنت با هسته‌های به شکل متفاوت تشکیل شده‌است که یک هسته به صورت مکعب مستطیل و هسته‌ی دیگر به صورت هرم ناقص با سطح مقطع مستطیل است. برای خصوصیات سیم‌پیچ‌ها در نرم‌افزار، تعداد ۳۰۰۰ دور سیم مسی با جریان ۲ آمپر به کار گرفته شد. جنس هسته‌ی استفاده شده در الکترومگنت‌ها، به دلیل نفوذپذیری مغناطیسی بالا و هدایت الکتریکی پایین، فریت فرض شده‌- است. این دو هسته در راستای محور فرضی Z روی یک قاب از جنس فریت مطابق شکل (۱) تعبیه شده‌است. فاصله‌ی بین هسته‌های دو الکترومگنت در مدل شبیه‌سازی شده، ۳ سانتی‌متر و رگ فرضی نیز در فاصله مساوی از دو الکترومگنت در نظر گرفته شده است. توزیع چگالی شار مغناطیسی سه بعدی حاصل از این مدل که با ماژول AC/DC نرم‌افزار COMSOL محاسبه و به وسیله‌ی نرم‌افزار MATLAB رسم شد که در شکل (۲) مشاهده می‌شود. این

دارورسانی کنترل شده در روش‌های درمانی برای درمان سرطان نقش مهمی دارد. درین روش، داروها روی حامل‌های سازگار با بدن بارگذاری شده و تحت یک عامل کنترل کننده با عبور از بدن، در منطقه هدف آزاد می‌شود [۱]. عامل کنترل کننده درین کار، میدان مغناطیسی خارجی است. در روش‌های دارورسانی معمولی، دارو علاوه بر منطقه‌ی هدف، در سایر بافت‌های سالم هم پخش می‌شود. یکی از مزایای دارورسانی کنترل شده مغناطیسی این است که دارو را تا حد امکان در منطقه‌ی بیماری متمرکز می‌نماید. از طرفی استفاده از حامل‌هایی در ابعاد نانو در سیستم‌های دارورسانی به دلیل بعضی از خواص آن‌ها از قبیل زیست/تجزیه پذیر بودن، ابعاد زیر سلولی و عملکرد خوب آن‌ها در هدف‌گیری، باعث شده در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گیرند. همچنین بعضی از خصوصیات مغناطیسی منحصر به فرد نانوذرات مانند سوپراپارامغناطیس بودن، بالا بودن مغناطیس شدگی اشباع و قابلیت مغناطیسی زیاد در کنار خواص معمول آن‌ها باعث شده که نانوذرات مغناطیسی به عنوان گزینه‌ای مناسب در روش دارورسانی مطرح شوند. بارزترین خصوصیت استفاده از نانوذرات در دارورسانی مغناطیسی، قابلیت کنترل آن‌ها توسط میدان مغناطیسی خارجی برای رساندن آن‌ها به محل مورد نظر در بدن است. به هر حال، اگر نانوذرات مغناطیسی با داروهای مناسب برای از بین بردن تومور پوشانده شوند، به عنوان حامل عمل کرده و امکان هدف‌گیری مغناطیسی دارو را برای از بین بردن تومور فراهم می‌کند و بعد از تمرکز حامل و دارو در نزدیکی تومور، دارو با تغییر بعضی از پارامترهای فیزیولوژیکی از سطح حامل جدا شده و جذب تومور می‌شود [۲].

در دارورسانی مغناطیسی، نوعی دارو با نانوذرات مغناطیسی تشکیل کمپلکس دارو-حامل می‌دهد. سپس، این ترکیب به سیستم گردش خون بیمار تزریق می‌شود. میدان مغناطیسی به وسیله‌ی یک یا چند مگنت که در بیرون بدن تعبیه شده است به وجود می‌آید و گرادیان این میدان منجر به گیراندازی و متمرکز شدن حامل‌های مغناطیسی در سیستم

مغناطیسی خارجی به وجود می‌آید؛ (۳) نیروی جاذبه و نیروی بالابری (Beyounce)؛ (۴) نیروی اینرسی، که مخالف با نیروی مغناطیسی و هیدرودینامیکی است و به طور معمول مقدار آن چندین مرتبه از مقدار این نیروها کم‌تر است؛ (۵) نیروی ناشی از حرکت براونی؛ (۶) نیروهای ناشی از برهم‌کنش بین نانوذرات و سیال؛ (۷) نیروهای حاصل از برهم‌کنش بین ذره‌ای، مانند برهم‌کنش بین ممان‌های مغناطیسی ذرات؛ (۸) نیروهای واندوال؛ (۹) نیروهای تولید شده ناشی از برهم‌کنش لایه مضاعف الکتریکی.

درین مقاله، علاوه بر دو نیروی غالب هیدرودینامیکی و مغناطیسی، نیروی جاذبه نیز در محاسبات در نظر گرفته شد. بنابراین، می‌توان مجموع نیروهای وارد بر یک نانوذره را به صورت زیر نوشت:

$$F_{total} = \vec{F}_{mag} + \vec{F}_{drag} + \vec{F}_{grav} = m\vec{a} \quad (1)$$

در رابطه‌ی بالا، F_{total} نیروی کل وارد بر ذره، \vec{F}_{mag} نیروی مغناطیسی، \vec{F}_{drag} نیروی هیدرودینامیکی و \vec{F}_{grav} نیروی گرانشی، m جرم و \vec{a} شتاب وارد بر ذره است. رابطه‌ی (۱) معادله حرکت یک نانوذره مغناطیسی واقع در یک محیط ویسکوز و تحت تأثیر میدانی مغناطیسی را نشان می‌دهد.

۲-۲-۱- مگنتواستاتیک

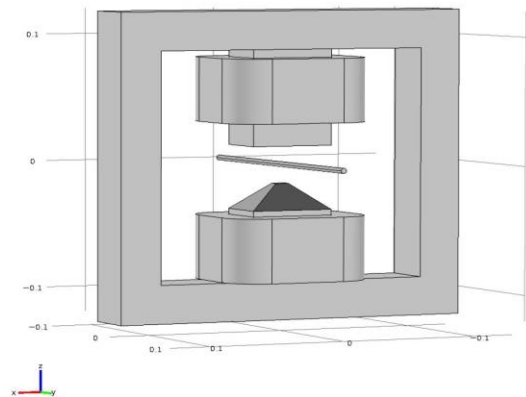
معادله‌ی نیروی وارد بر تک ذره‌ی مغناطیسی با ممان دو قطبی مغناطیسی $\vec{\mu}$ تحت یک میدان مغناطیسی خارجی ایستا و غیر یکنواخت \vec{B} بر طبق رابطه (۲) است:

$$\vec{F}_m = \nabla(\vec{\mu} \cdot \vec{B}) \quad (2)$$

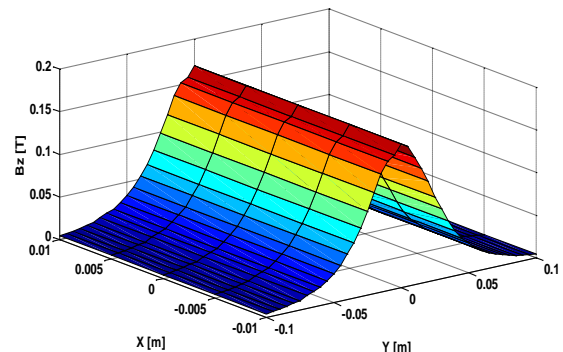
در رابطه‌ی (۲)، ∇ عمل‌گر دل، $\vec{\mu}$ و \vec{B} به ترتیب بردارهای ممان مغناطیسی ذره و چگالی شار مغناطیسی سیستم است. اگر فرض کنیم که تمامی ممان‌های مغناطیسی ذرات با میدان مغناطیسی خارجی هم جهت شوند، بدین منوال می‌توان ممان مغناطیسی را به صورت رابطه‌ی (۳) نوشت:

$$\vec{\mu} = \frac{\mu}{\mu_0} \vec{B} \quad (3)$$

نوع پیکربندی از سیستم مغناطیسی، به دلیل ایجاد حداقل گرادیان میدان مغناطیسی مورد نیاز برای تأثیرگذاری بر رفتار نانوذرات، از میان سایر طرح‌های شبیه‌سازی شده، انتخاب شد. معادلات ماکسول در نرم‌افزار COMSOL با نوع مش مثلثی و برای هندسه مذکور با تعداد المان حدود ۶۲۰۰۰۰ محاسبه شد.



شکل (۱) - تصویری از هندسه سیستم مغناطیسی



شکل (۲) - توزیع سه بعدی چگالی شار مغناطیسی حاصل از سیستم مغناطیسی

۲-۲-۲- مدل‌سازی ریاضی

بریک تک نانوذره مغناطیسی در داخل جریان خون رگ و تحت تأثیر یک میدان مغناطیسی خارجی غیر یکنواخت، نیروهای زیر وارد می‌شود [۳]:

(۱) نیروی هیدرودینامیکی، که به دلیل تغییرات فشار ناشی از ضربان قلب ایجاد می‌شود؛ (۲) نیروی مغناطیسی، که به دلیل گرادیان میدان مغناطیسی ایجاد شده از منبع یا منابع میدان

که سرعت در مرکز رگ دارای بیشترین مقدار بوده و به تدریج از مرکز به سمت دیواره‌ها کاهش می‌یابد که در دیواره‌ها سرعت صفر در نظر گرفته شد. این پدیده به علت مقاومت دیواره‌های رگ در مقابل جریان به وقوع می‌پیوندد. بنابراین، می‌توان گفت: ذره‌ای که در داخل رگ حاوی خون قرار می‌گیرد در مرکز رگ، بیشترین میزان سرعت خون را دارد و در نتیجه بیشترین نیروی هیدرودینامیکی را تجربه می‌کند. بالعکس، در زمانی که نزدیک دیواره‌های رگ واقع می‌شود سرعت آن نزدیک به صفر می‌رسد. با جای‌گزینی رابطه‌ی (۶) در رابطه‌ی (۵)، معادله‌ی ذیل حاصل می‌شود:

$$F_h = 6\pi\eta r_{np} 2v \left(1 - \frac{z^2 + x^2}{R^2}\right) \quad (7)$$

بنابراین، در زمینه‌ی دارورسانی مغناطیسی هدف‌دار می‌توانیم این گونه فرض کنیم که با رسیدن ذره به دیواره‌ی رگ، ذره گیراندازی شده‌است ($U=0$). البته لازم به ذکر است که بررسی دقیق‌تر مبحث هیدرودینامیکی برای این کاربرد، خارج از دید این مقاله بوده و از بیان آن صرف نظر شده‌است.

۲-۲-۳- نیروی جاذبه

نیروی جاذبه با رابطه زیر تعریف می‌شود [۶]:

$$F_g = -V_p(\rho_p - \rho_f)g\hat{z} \quad (8)$$

در رابطه (۸)، ρ_p و ρ_f به ترتیب چگالی ذره و سیال است، g شتاب جاذبه زمین و برابر 9.8 m/s^2 و V_p حجم هیدرودینامیکی ذره است. در سیستم مختصات فرضی طرح حاضر راستای Z راستای عملکرد نیروی جاذبه زمین است.

۲-۲-۴- خط سیر ذرات

با توجه به قوانین کلاسیک نیوتن، رابطه‌ی (۱) به صورت زیر است:

$$m \frac{d^2x}{dt^2} = \mu \nabla B + 6\pi\eta \Delta v + mg \quad (9)$$

پارامترهای μ و B به ترتیب کمیت مقداری ممان مغناطیسی ذره و اندازه چگالی شار مغناطیسی سیستم است. با جاگذاری رابطه‌ی (۲) در رابطه‌ی (۳)، می‌توان نیروی مغناطیسی وارد بر یک نانوذره مغناطیسی با کمیت ممان مغناطیسی μ را به صورت رابطه‌ی (۴) در نظر گرفت [۴].

$$\vec{F}_m = \mu(\nabla \vec{B}) \quad (4)$$

همان‌طور که از رابطه‌ی (۴) استنتاج می‌شود، نیروی مغناطیسی وارد بر ذره‌ی مغناطیسی به طور مستقیم با گرادیان چگالی شار مغناطیسی و ممان مغناطیسی ذره متناسب است. بنابراین، با استناد به رابطه‌ی (۴) می‌توان گفت که برای گیراندازی ذرات مغناطیسی در یک منطقه خاص، به تولید میدان مغناطیسی، با تغییرات مکانی بالا در آن محدوده نیاز داریم. با این حال، وجود گرادیان میدان مغناطیسی جهت ایجاد نیرو بر ذره‌ی مغناطیسی امری لازم است.

۲-۲-۲- نیروی هیدرودینامیکی

رفتار یک سیال در داخل کانال از قانون نویر-استوک پیروی می‌کند [۵].

$$F_h = 6\pi\eta r_{np} u \quad (5)$$

در رابطه‌ی (۵)، η لزجت دینامیکی سیال است (که در اینجا مستقل از نرخ برش، فرض شده‌است) و r_{np} شعاع هیدرودینامیکی نانوذره و u سرعت سیال است. برای کاربرد مورد نظر درین مقاله، جریان داخل رگ فرضی (تیوب) را خطی و نمایه‌ی حاصل از سرعت آن را به صورت سهمی‌گون در نظر گرفته شد. سرعت سیال نیز در رگ فرضی از رابطه‌ی (۶) پیروی می‌کند [۶].

$$u = 2v \left(1 - \frac{z^2 + x^2}{R^2}\right) \quad (6)$$

در رابطه‌ی (۶)، v سرعت میانگین سیال و R شعاع رگی است که در راستای Y محور مختصات فرضی واقع شده‌است. شکل سهمی‌گون سرعت سیال بدین صورت است

در رابطه‌ی (۱۱)، $\frac{\partial B}{\partial z}$ گرادیان میدان مغناطیسی در راستای Z (محوری که منابع میدان مغناطیسی در آن قرار دارد) η لزجت سیال، d_h قطر هیدرودینامیکی ذره (هسته‌ی مغناطیسی همراه با پوشش سورفکتانت) μ ممان مغناطیسی ذره، R شعاع رگ و L طول میدان مؤثر در جهت حرکت سیال و در نهایت \bar{v} سرعت متوسط سیال است.

با قرارگیری رگی به قطر 2×10^{-3} متر در مرکز فاصله بین دو الکترومگنت (۱/۵ سانتی‌متر از سر هر یک از هسته‌ها) می‌توان گرادیان میدان مغناطیسی در صفحه Y-Z داخل محدوده‌ی رگ را به دست آورد. به هر حال، با کمک کدنویسی در نرم‌افزار MATLAB بیش‌ترین قله‌ی گرادیان مغناطیسی در سیستم شبیه‌سازی شده، $68,78$ T/m حاصل شد. می‌توان گفت: در شبیه‌سازی، اگر با تغییر قطر نانوذرات، به گرادیان میدان مغناطیسی کوچک‌تر از $68,78$ T/m برسیم، ذرات به دیواره رسیده و در حقیقت گیراندازی شده‌است.

۳-۱- خط سیر ذرات با اندازه‌های متفاوت

یکی از مهم‌ترین پارامترهایی که می‌تواند هم بر نیروی مغناطیسی و هم بر نیروی کشش هیدرودینامیکی و در نهایت بر میزان گیراندازی نانوذرات در داخل رگ تأثیر بگذارد، اندازه‌ی نانوذره‌ی مغناطیسی موجود در محلول فروفلوئید است. به منظور بررسی چگونگی تأثیر این پارامتر در بازده روش دارورسانی هدفمند، به شبیه‌سازی پنج قطر متفاوت از نانوذره‌ی مغناطیسی اکسید آهن پوشانده شده با dextran پرداخته شد. این ذرات توسط شرکت Micromod ساخته شده است. خصوصیات آن‌ها از قبیل قطر، جرم، و مغناطیس پذیری و ممان مغناطیسی در جدول (۱) مشاهده می‌شود.

شکل (۳) نشان دهنده‌ی مسیر حرکت این پنج ذره در طول یک رگ فرضی 20 سانتی‌متری است. محلول فروفلوئید از ورودی رگ فرضی (سمت چپ) با سرعت اولیه (هم اندازه و هم جهت با سرعت سیال) تزریق شده و پنج ذره با اندازه متفاوت وارد رگ می‌شوند. همان طور که مشاهده می‌شود کمی پس از عبور، در اثر وجود میدان مغناطیسی اعمالی، ذرات به سمت دیواره‌ی پایینی رگ متمایل می‌شوند. به

می‌توانیم رابطه‌ی (۹) را در سه بعد به صورت ذیل بسط دهیم:

$$\begin{aligned} X: \quad m \frac{d^2x}{dt^2} &= \mu \frac{\partial B}{\partial x} + 6\pi\eta\Delta v \\ Y: \quad m \frac{d^2y}{dt^2} &= \mu \frac{\partial B}{\partial y} + 6\pi\eta\Delta v \\ Z: \quad m \frac{d^2z}{dt^2} &= \mu \frac{\partial B}{\partial z} + 6\pi\eta\Delta v + mg \end{aligned} \quad (10)$$

در روابط (۱۰)، m جرم ذره، μ مقدار ممان مغناطیسی ذره، $\frac{\partial B}{\partial z}$ ، $\frac{\partial B}{\partial y}$ ، $\frac{\partial B}{\partial x}$ گرادیان میدان مغناطیسی به ترتیب در راستاهای X، Y و Z، η لزجت سیال و Δv سرعت نسبی ذره در داخل تیوپ (سرعت ذره نسبت به سیال) است. به هر صورت، با کمک روابط بالا می‌توان مکان ذره را در هر گام زمانی به دست آورد.

عبارات دیفرانسیلی موجود در روابط (۱۰) در MATLAB تولید و سپس معادلات با استفاده از الگوریتم Runge-Kutta (ode32tb) حل می‌شود. بدین ترتیب، بعد از انتقال داده‌های حاصل از نرم‌افزار COMSOL به نرم‌افزار MATLAB و پیوسته کردن آن‌ها با استفاده از تابع spline، با کمک الگوریتم Runge-Kutta می‌توان خط سیر ذرات را به دست آورد. لازم به ذکر است که رگ را در راستای Y به گونه‌ای قرار دادیم که صفحه X-Z شامل قطر رگ است و الکترومگنت‌ها در راستای Z هستند.

۳- یافته‌ها و بحث

به منظور بررسی تأثیر اندازه‌ی نانوذرات در سیستم‌های دارورسانی مغناطیسی، به شبیه‌سازی سیستم مغناطیسی پرداخته شد و خط سیر نانوذرات با پنج قطر متفاوت را تحت این سیستم و نیز تحت شرایط هیدرودینامیکی ناشی از سیال داخل یک لوله (به عنوان یک رگ فرضی درون بدن) مورد آنالیز و بررسی قرار گرفت.

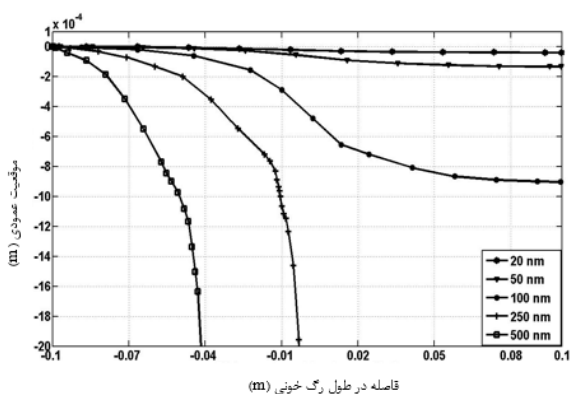
حداقل گرادیان میدان مغناطیسی لازم برای گیراندازی ذرات با اندازه‌ها و متعاقباً ممان‌های مغناطیسی متفاوت با رابطه زیر ارائه شد [۵]:

$$\frac{\partial B}{\partial z} \geq \frac{3\pi\eta d_h}{\mu} \cdot \frac{R}{L} \cdot \bar{v} \quad (11)$$

آنجایی که نکته‌ی حائز اهمیت در مبحث دارورسانی هدفمند، رقابت بین این دو نیرو است، می‌توان حدس زد که در کل با افزایش قطر نانوذرات، نیروی مغناطیسی به نسبت بیش‌تری از نیروی هیدرودینامیکی تحت تاثیر قرار گرفته و بزرگ می‌شود.

جدول (۱) - جرم های متفاوت ذرات با قطرهای مختلف [۹]

قطر نانوذره [nm]	جرم نانوذره [Kg]	مغناطیس پذیری [emu/g Fe]	ممان مغناطیسی [A.m ²]
۲۰	۰.۶۲۵×10^{-20}	۵۴	۰.۲۲۵×10^{-18}
۵۰	۰.۹۰۹×10^{-19}	۵۶	۰.۲۳۳×10^{-17}
۱۰۰	۰.۶۶۶×10^{-18}	۶۳	۰.۲۷۲×10^{-16}
۲۵۰	۰.۲۰۴×10^{-18}	۴۳	۰.۴۲۱×10^{-15}
۵۰۰	۰.۱۶۳×10^{-17}	۴۷	۰.۳۶۹×10^{-14}



شکل (۳) - خط سیر نانوذرات با پنج سایز متفاوت

در شکل (۳)، سیال و نانوذره‌ی تزریق شده از سمت چپ وارد و از سمت راست خارج می‌شوند، همان‌طور که درین شکل مشاهده می‌شود، با افزایش سایز میزان انحراف ذره از خط مرکزی رگ (که تزریق در آن جا انجام شده) نیز افزایش می‌یابد. این شکل بیان‌گر این موضوع است که در ذرات با قطر ۲۵۰ و ۵۰۰ نانومتر، نیروی مغناطیسی بر نیروی هیدرودینامیکی غلبه می‌کند و باعث رسیدن ذرات به دیواره رگ می‌شود. اما در هنگام استفاده از ذرات با قطر ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ نانومتری نیروی هیدرودینامیکی بر نیروی مغناطیسی چیره شده و از رسیدن ذرات به دیواره رگ جلوگیری به عمل می‌آید. برای توضیح بیش‌تر از دیدگاه ریاضی، می‌توان به رابطه‌ی حداقل گرایان لازم برای گیراندازی ذرات نیز نگاهی انداخت. در واقع باید خصوصیات پنج اندازه‌ی متفاوت از ذرات را در معادله‌ی مذکور اعمال کرده و سپس مقادیر حاصل را با قله‌ی گرایان مغناطیسی مدل مورد نظر مقایسه

صورتی که از مسیر مستقیم خود که در مرکز رگ است منحرف شده‌اند. اما میزان و زمان وقوع این انحراف در پنج ذره متفاوت است. طبق ادعای شرکت سازنده، تنها ذرات با قطر ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ نانومتر دارای خصوصیت سوپراپارامغناطیسی بوده و ذرات با قطر ۲۵۰ و ۵۰۰ نانومتر از لحاظ مغناطیسی، پارامغناطیس محسوب می‌شوند. همان‌طور که می‌دانیم ذرات سوپراپارامغناطیس زمانی که در میدان مغناطیسی به قدر کافی بزرگ قرار گیرند، مغناطیس شدگی آن‌ها به حد اشباع می‌رسد. درین صورت، میدان مغناطیسی تولید شده با سیستم مغناطیسی شبیه‌سازی شده درین مقاله نیز این مقدار را تامین می‌کند. بنابراین، برای محاسبه نیروی مغناطیسی وارد بر ذره، با داشتن مغناطیس شدگی اشباع که توسط شرکت سازنده در اختیار قرار گرفته است، میزان ممان مغناطیسی ذره را به دست آورده و از رابطه (۴) استفاده می‌نماییم؛ درحالی که برای ذرات ۲۵۰ و ۵۰۰ نانومتر، از آنجایی که نمی‌توان از مغناطیس شدگی اشباع آن‌ها استفاده کرد، برای به دست آوردن میدان وارد بر آن‌ها، پارامتر دیگری به نام «مغناطیس پذیری (χ)» به کار می‌رود. به بیان دیگر، در مورد ذرات با قطر ۲۵۰ و ۵۰۰ نانومتر با توجه به در اختیار داشتن مغناطیس‌پذیری آن‌ها ناچار به استفاده از رابطه‌ی دیگری برای محاسبه نیروی مغناطیسی وارد بر ذره هستیم [۸].

$$\vec{F}_M = \frac{4}{3}\pi a^3 \frac{x}{1+\frac{x}{3}} \mu_0 \left(\frac{\partial \vec{H}^T}{\partial \vec{z}} \cdot \vec{H} \right) = \frac{2\pi a^3}{3} \frac{\mu_0 x}{1+\frac{x}{3}} \nabla(|\vec{H}|^2) \quad (12)$$

در رابطه‌ی (۱۲)، پارامترها عبارتند از: a شعاع نانوذره، عملگر دل و نشان دهنده‌ی گرایان، علامت T بیان‌گر ماتریس ترانهاد، μ_0 نفوذپذیری مغناطیسی خلأ و مقدار آن برابر با $4\pi \times 10^{-7} \text{ N/A}^2$ است.

به صورت ریاضی و تئوری بر طبق روابط (۴)، (۵) و (۱۲) می‌توان پیش‌بینی کرد که با افزایش اندازه‌ی ذرات، هم نیروی مغناطیسی و هم نیروی هیدرودینامیکی وارد بر آن‌ها زیاد می‌شود، اما نیروی مغناطیسی با حجم ذره مغناطیسی و نیروی هیدرودینامیکی با قطر آن رابطه‌ی مستقیم دارد و از

افزایش ممان مغناطیسی و به تبع آن نیروی مغناطیسی به حدی است که ممکن است منجر به غالب گشتن این نیرو بر نیروی هیدرودینامیکی شود. از طرف دیگر، باید در نظر داشت که در هنگام گیراندازی ذرات در منطقه‌ی هدف، با افزایش اندازه‌ی ذرات، یعنی با افزایش تمرکز آن‌ها در یک ناحیه خاص از رگ، ممکن است گرفتگی در رگ ایجاد شود. هم‌چنین در حالت *in-vivo* باید به این مسأله توجه داشت که ذرات با اندازه‌ی کوچک‌تر، زمان ماندگاری طولانی‌تری در سیستم گردش خون بدن دارند. ذرات بزرگ‌تر زودتر به وسیله‌ی سیستم فاگوسیتوز تک هسته‌ای، حذف شده و از بدن خارج می‌شوند [۱۰]. از طرف دیگر، با افزایش اندازه‌ی ذرات، ناحیه‌ی مغناطیسی در آن‌ها از حالت تک-حوزه‌ای به چند حوزه‌ای تبدیل شده و احتمال از بین رفتن خاصیت سوپراپارامگناطیس که خاصیت مغناطیسی مهمی در کاربردهای *in-vivo* محسوب می‌شود، افزایش می‌یابد. با توجه به تمامی نکته‌های بیان شده در مورد اندازه‌ی ذرات، می‌توان گفت که در روش دارورسانی مغناطیسی باید با توجه به شرایط هیدرودینامیکی و مغناطیسی خاص منطقه‌ی هدف و با استفاده از روابط، مناسب‌ترین اندازه‌ی نانوذرات را برای غلبه بر نیروی مغناطیسی بر نیروی هیدرودینامیکی را به دست آورد تا بدین منظور قادر باشیم که این روش را با بالاترین کارایی ممکن اجرا کنیم. در نهایت، می‌توان گفت که با به کارگیری مدل‌سازی ریاضی و کدهای ارائه شده درین مقاله، جهت مشاهده خط سیر ذرات در تحقیقات آینده قادر خواهیم بود که سایر پارامترهای مؤثر در بازده این روش نوین درمانی، از جمله عمق بافت مورد نظر در بدن، سرعت جریان خون در رگ تزریق شونده و قطر آن، میزان گرادیان سیستم مغناطیسی طراحی شده را مورد بررسی و تحلیل قرار داد. برای رسیدن به گام‌های اولیه و بنیادی جهت شبیه‌سازی مسیر حرکت نانوذرات مغناطیسی در داخل رگ و تحت میدان مغناطیسی خارجی، بسیاری از پارامترها نادیده گرفته شد. حال آنکه با فرضیه‌های اولیه، پایه و اساس این طرح پی‌ریزی شد و می‌توان جهت کارهای آینده، ساده‌سازی‌ها را به جزئیات پیچیده‌تر تبدیل کرد تا در نهایت بتوان تصویری دقیق‌تر از

نمود. در ذرات با قطر ۲۵۰ و ۵۰۰ نانومتر به ترتیب حداقل گرادیان میدان مغناطیسی لازم جهت گیراندازی ۳۸ و ۸ است تا ذرات توانایی رسیدن به دیواره رگ را داشته و گیراندازی شوند. از آنجا که این مقادیر از قله گرادیان میدان مغناطیسی سیستم شبیه‌سازی شده (۶۸،۷۸ T/m) کم‌تر است، می‌توان گفت که سیستم مدل‌سازی شده قادر خواهد بود ذرات را به سمت دیواره بکشاند و آن‌ها را در آن جا متمرکز و گیراندازی کند. این اتفاق در مورد سایر ذرات به وقوع نمی‌پیوندد. به هر حال، مقادیر حداقل گرادیان میدان مغناطیسی آن‌ها از قله گرادیان تولید شده با سیستم مورد نظر ما بیش‌تر است و سیستم قادر به متمرکز کردن ذره نیست.

۴- نتیجه‌گیری

این مقاله به بررسی تأثیر اندازه‌ی نانوذرات مغناطیسی در بازده روش دارورسانی مغناطیسی پرداخت. بدین منظور، رفتار آن‌ها تحت یک میدان مغناطیسی و شرایط هیدرودینامیکی خاص مورد بررسی قرار گرفت. وقتی اندازه‌ی ذره بزرگ‌تر می‌شود، نیروی مغناطیسی وارد بر ذره نیز افزایش می‌یابد؛ زیرا، با افزایش اندازه، میزان ممان مغناطیسی آن هم افزایش می‌یابد. طبق رابطه‌ی نویر استوک، هرچه اندازه‌ی ذره بیش‌تر باشد، به دلیل افزایش قطر آن، نیروی هیدرودینامیکی وارد بر آن نیز افزایش می‌یابد. در نهایت طبق رابطه‌ی مربوط به نیروی گرانش، هرچه اندازه‌ی ذره و به تبع آن جرم آن افزایش می‌یابد، نیروی گرانش زمین نیز روی آن اثر بیش‌تر دارد. با تغییر اندازه‌ی ذره، هر سه نیروی در نظر گرفته شده، دچار تغییر می‌شوند، ولی غلبه از آن نیرویی است که با تغییر اندازه، بیش‌ترین تغییر را دارد. با کوچکی اندازه‌ی ذرات و کم بودن جرم آن‌ها، نیروی گرانش را به قدری کوچک می‌سازد که می‌توان از این نیرو در مقابل دو نیروی دیگر چشم‌پوشی کرد؛ ولی در مورد مقایسه دو نیروی دیگر می‌توان گفت که تأثیر افزایش اندازه‌ی ذره بر افزایش نیروی مغناطیسی بسیار زیادتر از تأثیر آن بر افزایش نیروی هیدرودینامیکی است. علت آن نیروی مغناطیسی و هیدرودینامیکی است به ترتیب با حجم و قطر ذره متناسب است. هرچه اندازه بیش‌تر باشد، میزان

- [4] B. Gleich, N. Hellwig, H. Bridell, R. Jurgons, C. H. Seliger, C. H. Alexiou, B. Wolf, T. Weyh, "Design and Evaluation of Magnetic Fields for Nanoparticle Drug Targeting in Cancer" *IEEE Transactions on nanotechnology* Vol. 6, No. 2, 164-170, 2007.
- [5] C. Gramoll, C. Ngo, "Multimedia Engineering Fluid Mechanics", *Online Engineering Course Managment System*, 2008.
- [6] H. Stocker, J. Harris Walter Benenson, *Handbook of Physics*, Springer first edition, 2002.
- [7] S. Kayal, D. Bandyopadhyay, T. Kumar Mandal, R. V. Ramanujan. "The flow of magnetic nanoparticles in magnetic drug targeting" *The Royal Society of Chemistry* 2011.
- [8] A. Nacev, C. Beni, O. Bruno, B. Shapiro, "The behaviors of ferromagnetic nano-particles in and around blood vessels under applied magnetic fields" *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 323, 651-668, 2011.
- [9] MicroMod, <http://www.micromod.de>.
- [10] M. Arruebo, R. Fernández-Pacheco, M. Ricardo Ibarra, S. Jesús, "Magnetic nanoparticles for drug delivery" *Nanotoday* 2, 2007.

رفتار ذرات تحت میدان‌های مغناطیسی را پیش‌بینی کرد و نتایج را برای نزدیک شدن به شرایط درونی بدن ارتقا داد.

۶- مراجع‌ها

- [1] R. Ovidiu, J. Norval, C. Strachan, "Modelling magnetic carrier particle targeting in the tumor microvasculature for cancer treatment" *Proceedings of the Fifth International Conference on Scientific and Clinical* Vol. 55, No. 1, 639-646, 2010.
- [2] W. Zhou, P. Gao, L. Shao, D. Caruntu, M. Yu, J. Chen, C. J. O'Connor, "Drug-loaded, magnetic, hollow silica nanocomposites for nanomedicine" *International Journal of nanomedicine* Vol. 1, No. 3, 233-7, 2005.
- [3] P. Babinec, A. Krafčík, M. Babincova, J. Rosenecker, "Dynamics of magnetic particles in cylindrical Halbach array: implications for magnetic cell separation and drug targeting" *Medical & Biological Engineering & Computing* Vol. 48, No. 8, 745-753, 2010.