Computational Model for Targeted Drug Delivery by Magnetic Nanoparticles

Shahrzad Esmaili*[1], Hossein Bayani[2]

Received: 2019.03.07
Accepted: 2020.01.25

Abstract
In this article, the use of magnetic nanoparticles as transport agents in various biological programs is investigated and a magnetic process is analyzed in which magnetic carrier particles are guided to an object by an external magnetic field for drug delivery to the target. In addition, the paths of magnetic nanoparticles are simulated using the COMSOL software. In order to accumulate the drug at tumor sites and to prevent its undesirable side effects on healthy cells, the drug needs to be targeted merely to lesion sites. Therefore, nanoparticles are used for targeted drug delivery to the tumor cells. Among these, several factors influence the movement of nanoparticles. The direction of particles is affected by strength of the magnetic field, the shape of the magnet, the size and the magnetic properties of the nanoparticles. The external magnetic field can be generated in several ways, which in this research we have simulated a magnetic field generated by two special magnets.

Keywords: *Magnetic Nanoparticle, Targeted Drug Delivery, Magnet, Nanomedicine, COMSOL*.

[1] MSc Student. Islamic Azad university, Science and Research Branch, Department of physics,. (Corresponding Author). Email: Jixmal.sh73@yahoo.com.
[2] Assistant Professor. Physical Department/Plasma Physics Research Center, Science and Research Branch, Islamic Azad University. Email: hbayani@yahoo.com;

دوفصلنامهٔ علمی فیزیک کاربردی ایران، دانشگاه الزهرا
سال هشتم، پیاپی ۱۵، پاییز و زمستان ۱۳۹۷

مدل محاسباتی برای دارورسانی هدفمند توسط نانوذرات مغناطیسی[۱]

شهرزاد اسماعیلی*[۲]، حسین بیانی[۳]

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۱۶
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۰۵

چکیده

در این مقاله، استفاده از نانوذرات مغناطیسی به عنوان عامل حمل و نقل در برنامه‌های مختلف زیستی بررسی شده و یک فرایند مغناطیسی تجزیه و تحلیل می‌شود که در آن ذرات حامل مغناطیسی برای انتقال دارو به سمت هدف به وسیلهٔ میدان مغناطیسی خارجی هدایت می‌شوند.علاوه بر این، مسیرهای نانوذرات مغناطیسی از طریق شبیه‌سازی بررسی و از طریق نرم‌افزار COMSOL پیش‌بینی شده است. به منظور تجمع دارو در محل تومور و برای جلوگیری از اثرات جانبی ناخواستهٔ آن در سلول‌های سالم، لازم است که دارو به صورت هدفمند و فقط به مکان ضایعه منتقل شود و به همین دلیل از نانوذرات برای انتقال هدفمند دارو به سلول‌های توموری استفاده می‌شود. در این میان، عوامل متعددی در حرکات نانوذرات تأثیرگذار است. قدرت میدان مغناطیسی، شکل آهنربا، اندازه و خواص مغناطیسی نانوذرات به طور چشمگیری در هدایت ذرات

[1] DOI: 10.22051/jap.2020.24990.1121

[۲] دانشجو، گروه فیزیک، دانشگاه آزاد علوم تحقیقات. (نویسنده مسئول)؛ jixmal.sh73@yahoo.com

[۳] استادیار، گروه فیزیک دانشگاه آزاد علوم تحقیقات؛ hbayani@yahoo.com

تأثیر گذاشته است. میدان مغناطیسی خارجی ممکن است از چند طریق ایجاد شود که در این تحقیق ما از یک میدان مغناطیسی ناشی از دو آهنربا با ساختار ویژه استفاده کرده‌ایم.

واژگان کلیدی: *نانوذرات مغناطیسی، انتقال هدفمند دارو ، آهنربا، نانو پزشکی، COMSOL.*

۱. مقدمه

هدف از دارورسانی هدفمند آن است که میزان مصرف داروی تحویل‌داده به بافت سالم کاهش یابد در حالی که فعالیت درمانی در منطقهٔ هدف حفظ شود. به عبارت دیگر، به حداکثر رساندن غلظت دارو در منطقه هدف و به حداقل رساندن اثر سمی داروست. اولین گام در طراحی چنین سیستمی، انتخاب حامل دارو است.

ایدهٔ اصلی دارورسانی را نخستین بار نزدیک به صد سال پیش پائول ارلیچ (Paul Ehrlich) بنیانگذار شیمی‌درمانی با بیان نظریهٔ انقلابی جعبه‌های جادویی ارائه کرد. استدلال او در این مفهوم فرضی، آن بود که با هدف قرار دادن گیرنده‌های پاتوژن‌ها می‌توان از آسیب به بافت‌های سالم جلوگیری کرد [۱]. در سال‌های اخیر، دارورسانی کم‌کم جایگاه خود را پیدا کرده و اهمیت آن آشکار شده است به طوری که امروزه بسیاری از دانشمندان تحقیقات خود را به توسعهٔ استراتژی‌های دارورسانی هدفمند برای درمان بیماری‌های تهدیدکنندهٔ بشر اختصاص داده‌اند و چندین نمونه از آن نیز به بازار مصرف دارو وارد شده است.

مطالعات نشان می‌دهد که با استفاده از دانش نانودارورسانی، دارو فقط در مکان آسیب‌دیده عمل می‌کند و در مکان‌های سالم بدن ایجاد عوارض نمی‌کند. نانوذرات به‌کاررفته در داروسازی شامل حامل‌های مبتنی بر پلیمرهای محلول در آب، پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر و لیپوزوم‌هاست. حامل‌های پلیمری به دلیل قابلیت‌های زیادی که دارند، مانند گردش طولانی‌مدت در خون یا حمل هدفمند دارو و جذب و آزادسازی مهارپذیر دارو، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند.

ذراتی که بیشتر استفاده می‌شوند، شامل Fe3O4 می‌باشند، که وقتی به طور صحیح سنتز و پوشیده شوند کاربردی و غیر سمی شده و ارگان‌های زنده می‌توانند آن‌ها را تحمل کنند [۲].

به منظور افزایش زیست‌سازگاری نانوذرات می‌توان از پوشش‌دهی آن‌ها توسط پلیمرهای زیست‌سازگار استفاده کرد. این پوشش‌دهی نه تنها سبب افزایش پایداری کلوئیدی آن‌ها خواهد شد، بلکه از سمی بودن آنها نیز کاسته و سبب افزایش زمان حضور این نانوذرات در سیستم گردش خون خواهد شد، زیرا مانعِ اتصال و جذب سطحی پروتئین‌ها بر سطح این نانوذرات می‌شود.

روش‌های مرسوم درمان سرطان شامل جراحی، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی است. جراحی به عوارض متعددی منتهی می‌شود، شیمی‌درمانی به علت عملکرد نسبتاً غیر اختصاصیْ محدود شده است، پرتودرمانی باعث از بین بردن سلول‌های سالم و سرطانی می‌شود. امروزه، محققین به دنبال روش‌های دیگری برای مقابله با سرطان هستند [۳]. دارورسانی هدفمند ضد سرطان در نسل‌های آتی پزشکی، وعدهٔ زیادی برای پیشرفت سلامت انسان داده است. در میان شاخه‌های تحقیقاتی مختلف، تحویل دارو بیش از ۷۰٪ از مقالات علمی را در زمینهٔ نانومواد شامل می‌شود [۴].

در دارورسانی هدفمند، بهبود کارایی به طور چشمگیری بیش از داروهای سنتی است. با این همه، معضلات موجود در زمینهٔ علم نانو بسیار زیاد است. هر مدل محاسباتی دقیق باید شرایط فیزیولوژیک واقعی تحویل دارو را در نظر بگیرد. در این مقاله، برای شبیه‌سازی از برنامهٔ کامسول استفاده شده و شرایط فیزیولوژیکی بدن منظور شده است.

هدف از این تحقیق نحوهٔ استفاده از میدان‌های مغناطیسی خارجی برای هدایت دارو در داخل بدن است، که با تکیه بر خواص مغناطیسی نانوذرات به مراحل عمل جراحی کمتر می‌انجامد. برای کنترل حرکات این نانوذرات ، یک نیروی مغناطیسی ناشی از میدان مغناطیسی خارجی داریم و یک نیروی کشش چسبندگی ناشی از جریان خون که باید شرایطی را به وجود بیاوریم تا نیروی مغناطیسی وارد بر نانوذرات بر نیروی چسبندگی ناشی از جریان خون غلبه کرده و در نتیجه باعث حرکت تنظیم‌پذیر ذرات حامل دارو شود.

در این تحقیق، حرکت نانوذرات مغناطیسی در رگ شبیه‌سازی شده است و به دلیل نزدیکی چگالی خون به آب و به خاطر ساده‌سازی، محیط مایعْ آب انتخاب شده است.

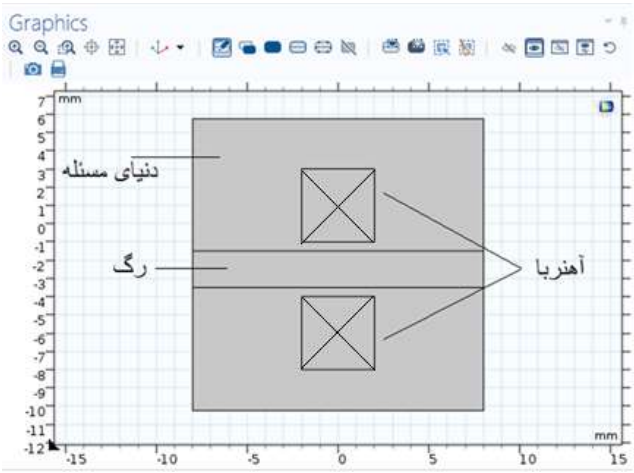
۲. شبیه‌سازی حرکت نانوذرات مغناطیسی

ما در این تحقیق با استفاده از نرم‌افزار کامسول حرکت نانوذراتی با خواص مغناطیسی معین را در یک میدان مغناطیسی شبیه‌سازی کرده‌ایم. هندسهٔ کلی مسئله در شکل ۱ نشان داده شده است. در این هندسه ما یک میدان مغناطیسی خارجی تعریف کرده‌ایم و همچنین رگ را به صورت استوانه‌ای به طول و سطح مقطع مشخص در نظر گرفته‌ایم.

در مرحلهٔ اول، رگی به طول 16mm و قطر 2mm در نظر گرفته‌ایم و در مرحلهٔ دوم، مویرگ‌هایی با طول و سطح مقطع مشخص در نظر گرفته شده است. این کار به این دلیل است که در نزدیک توده‌ها، ما با مویرگ‌های باریک مواجه هستیم.

در این نرم‌افزار، میدان مغناطیسی خارجی را با Magnetic field و نیز جریان خون را با Creeping flow نشان داده‌ایم. همچنین، ذرات حامل دارو در ابعاد نانو را با آنالیز Particle

Tracing for fluid flow نشان داده‌ایم. در تعریف میدان مغناطیسی و جریان خون نیز، زمان ثابت است و متغیرها با زمان تغییر نمی‌کنند و آنالیز stationary را انتخاب می‌کنیم.



شکل ۱ هندسهٔ کلی مسئله که شامل رگ و ۲عدد آهنربا و دنیای مسئله در دوبعد است. رگ به طول 16mm و قطر 2mm است و دو عدد آهنربا به طول و عرض 4mm است. دنیای حول این هندسه مربعی به ضلع 16mm است.

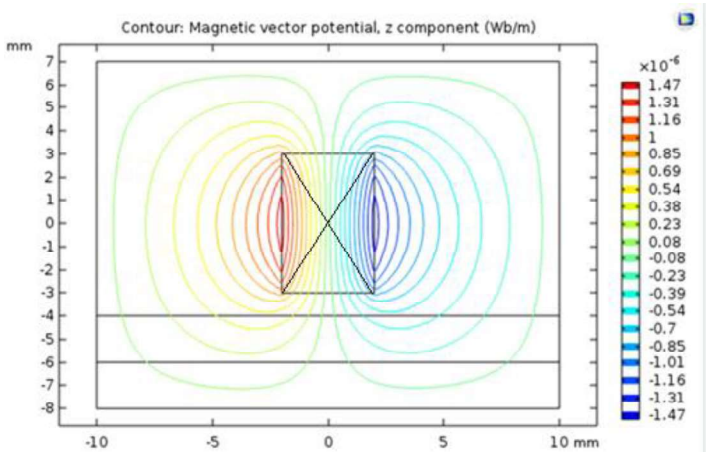
به دلیل چگالی نزدیک آب به خون، مادهٔ داخل رگ را آب انتخاب کرده‌ایم. آهنرباها را با Fe را می‌نُماییم و برای فضای اطراف، هوا را انتخاب می‌کنیم.

۳. نتایج شبیه‌سازی ناشی از مسئله

در فضای نرم‌افزاری کامسول ما به دلیل اینکه قرار است دارو داخل رگ انتقال و در انتها به مویرگ‌های خاصی که به سلول‌های سرطانی نزدیک‌ترند منتقل شود، از دو آهنربا استفاده کرده‌ایم؛ به این طریق که برای هر دو آهنربا میدان را در جهت Y+ تعریف می‌کنیم. مقدار مغناطش را برای یکی از آهنرباها $10^4 A/m$ و برای دیگری $10A/m$ قرار داده‌ایم. همچنین، جریان خون را در رگ به صورت ساده و یکنواخت در نظر گرفته‌ایم. برای رگ، یک ورودی (inlet) و یک خروجی(outlet) تعریف کرده‌ایم. در ورودی، سرعت جریان خون (V_{in}=0.008 m/s) را و در خروجی فشار را (P_{out}=0) معین می‌کنیم.

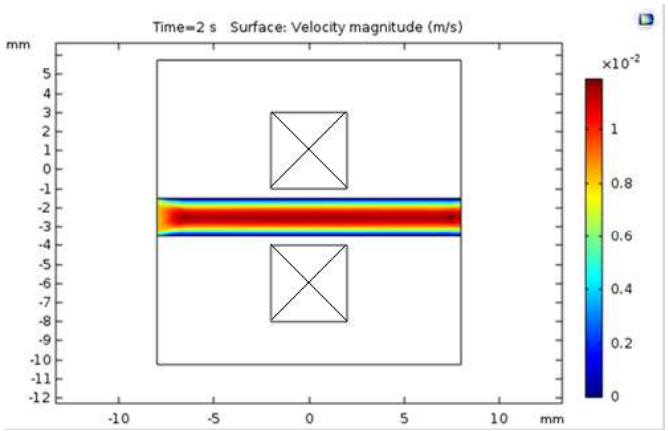
در اینجا پارامترهای اصلی مسئله عبارت است از N = ۵ و V_0=0.008 m/s و (Range Release time =(0,0.5,2 در فضای نرم‌افزار به دلیل برگشت نانوذرات بعد از برخورد به دیوارهٔ رگ، دیوارهٔ رگ Bounce انتخاب شده است.

شکل ۲ نتایج حاصل از پارامترهای ورودی مسئله را نشان می‌دهد.



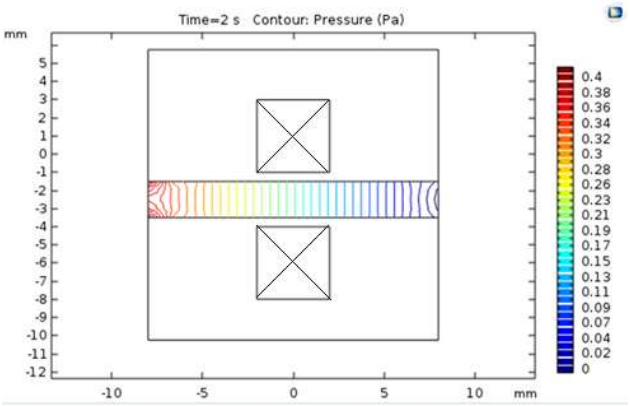
شکل ۲ نمودار تراکم شار مغناطیسی بر حسب فاصله. حداکثر مقدار چگالی شار مغناطیسی در مرکز دو آهنرباست. این مقدار دو برابر مقدار برای حالت تک‌آهنرباست.

سرعت جریان خون در شکل ۳ نشان داده شده است. این کمیت در مرکز رگ بیشتر از نواحی دیگر است.



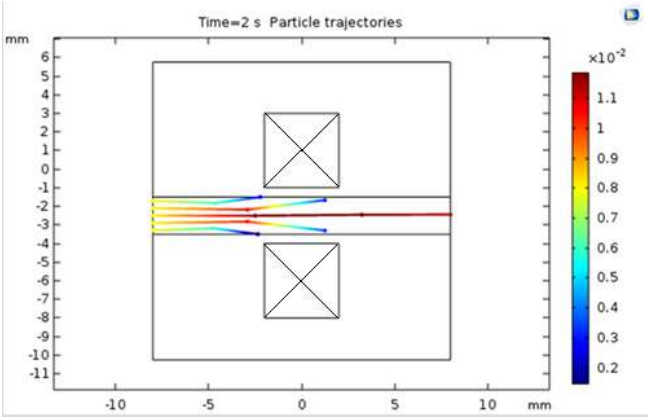
شکل ۳ نمودار سرعت جریان خون: این سرعت در مرکز رگ بیشتر از کناره‌های رگ است.

در شکل ۴، فشار جریان خون نشان داده شده است. طبق این نمودار فشار در ورودی رگ بیشینهٔ مقدار خود را دارد و رفته‌رفته از مقدار آن کم می‌شود، به نحوی که در خروجیِ رگْ فشار صفر است.



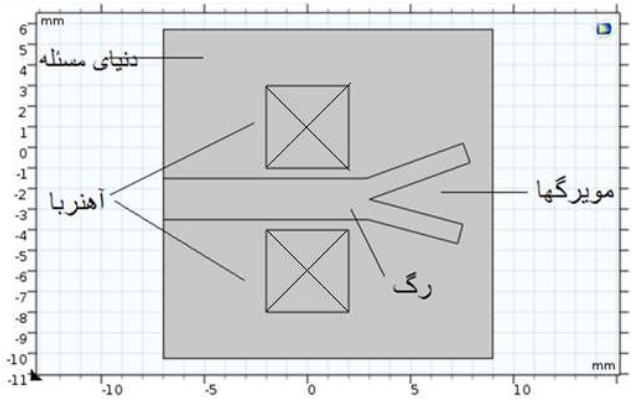
شکل ۴ فشار جریان خون بر حسب فاصله: فشار در ورودی رگ بیشینهٔ مقدار خود است و رفته‌رفته از میزان فشار خون کاسته شده به طوری که طبق تعریف، فشار در خروجی رگ صفر است.

برای تحلیل‌های گوناگون حرکت ۵ نانوذره را در نظر گرفته‌ایم که طبق شکل ۵، نانوذرات به سمت ۲ آهنربا هدایت می‌شوند. عوامل مختلفی می‌تواند در این هدایت هدفمند تأثیرگذار باشد. عواملی مانند فاصلهٔ آهنربا از رگ، قدرت میدان، سرعت جریان خون، چگالی ذرات و ... از عوامل تأثیرگذار در این شبیه‌سازی است، که برخی از این عوامل در ادامه بررسی می‌شود.



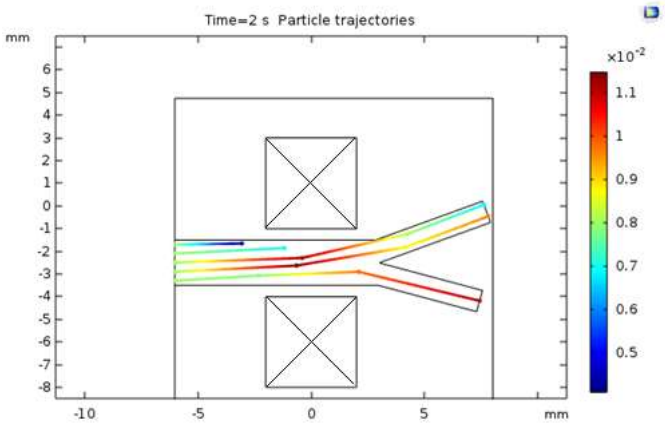
شکل ۵ سرعت حرکت ۵ نانو ذره در رگ در حضور دو آهنربا که به دلیل مغناطشِ یکسان این دو آهنربا، هدایت ۵ ذره کاملاً متقارن است.

در این کار، شبیه‌سازی در ۲ حالت مختلف انجام شده است که همانطور که در شکل ۶ مشخص است در حالت دوم به دلیل اینکه مویرگ‌های انتهایی رگ را در نظر گرفته‌ایم، نتایج واقعی‌تری به دست آورده‌ایم.



شکل۶ هندسهٔ مسئله که شامل رگی منتهی به **۲** مویرگ با طول 5.8mm و قطر 1mm برای یکی از مویرگ‌ها و طول 5mm و قطر 0.97mm برای مویرگ بعدی می‌شود.

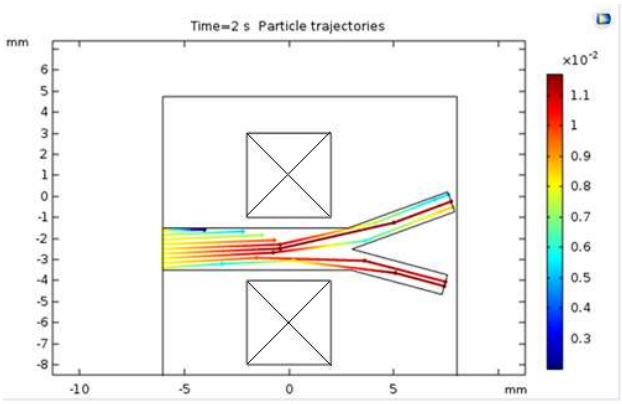
نمودار سرعت نانوذرات بر حسب فاصله در شکل ۷ نشان داده شده است.



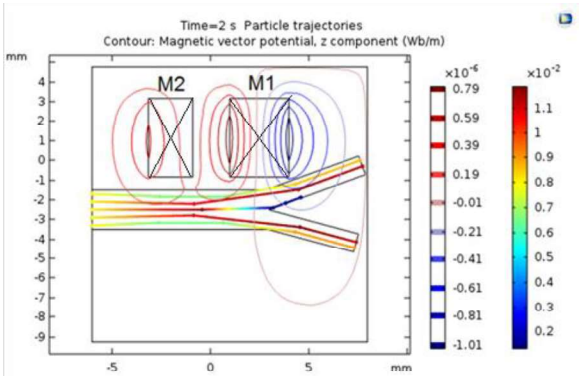
شکل ۷ نمودار سرعت نانوذرات بر حسب فاصله در شبیه‌سازی دوم که به دلیل مغناطش متفاوت دو آهنربا، بیشتر نانوذرات به سمت آهنربا با مغناطش بالاتر هدایت یافته‌اند.

در شکل ۸، نتایج برای تعداد بیشتری از ذرات هم رسم شده است.

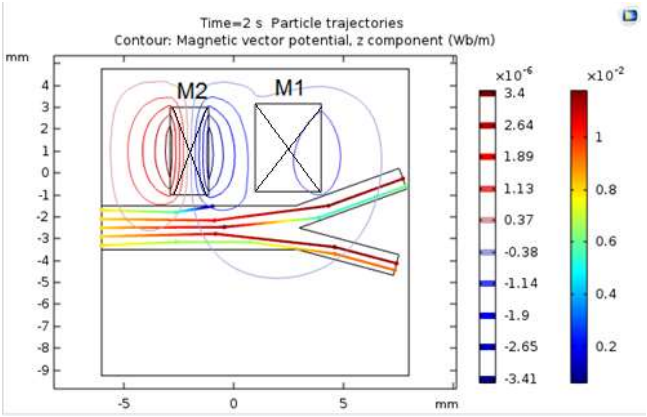
با تغییر دادن جایگاه دو آهنربا نتیجهٔ متفاوتی به دست می‌آید. شکل‌های ۹ و ۱۰ نتایج مربوط به تغییر را نشان می‌دهد.



شکل ۸ نمودار سرعت حرکت ۹ نانوذره در شبیه‌سازی دوم با هدایت نانوذرات به سمت ۲ آهنربا.

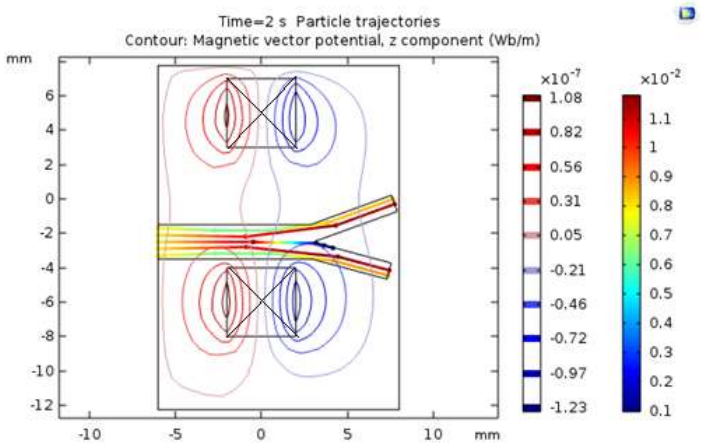


شکل ۹ نمودار سرعت حرکت نانوذرات بر حسب فاصله با تغییر جایگاه ۲آهنربا که $M1=1e^3$ و $M2=5e^2$.



شکل ۱۰ نمودار مقدار سرعت ۵ نانوذره بر حسب فاصله با تغییر مغناطش ۲ آهنربا که $M1=1e^3$ A/m و $M2=5e^3$ A/m.

عامل دیگری که می‌تواند در سرعت و حرکت نانوذرات تأثیر داشته باشد، فاصلهٔ آهنربا از رگ است.در شکل ۱۱می‌توانید نتیجهٔ حاصل را برای ۲ آهنربا با مغناطش برابر و فاصله‌های متفاوت مشاهده کنید.



شکل ۱۱ نمودار سرعت حرکت ۵ نانوذره بر حسب فاصله با تغییر فاصلهٔ ۲ آهنربا و مغناطش یکسان که ذرات بیشتری به سمت آهنربا با فاصلهٔ کمتر هدایت می‌شوند.

۴. نتیجه‌گیری

در این پژوهش ما با استفاده از نرم‌افزار کامسول با تکیه بر خواص نانوذرات، به تحلیل انتقال دارو از یک نقطه به نقطهٔ دیگر پرداختیم.

نانو ذرات مغناطیسی به دلیل توانایی خوبی که در تشخیص و درمان بیماری دارند، به عنوان حامل دارو، بسیار مورد توجه محققین قرار گرفته‌اند. نانوذرات Fe_3O_4 به دلیل اثر سمیت کم، کاربردی‌بودن و قابل تحمل‌بودن توسط ارگان‌های زندهٔ بدن، به نامزدی عالی برای حمل داروست.

هدف اصلیْ انتقال نانوذرات حامل دارو به صورت مهارپذیر توسط عوامل خارجی و رساندن آن‌ها به سلول‌های سرطانی در هر نقطه از بدن می‌باشد که ممکن است شامل مویرگ‌ها نیز باشد.

ما شرایطی ایجاد کردیم که بتوانیم در مسیرهایی که شامل چندین شاخه مویرگ است، نانوذرات را به مویرگ خاصی انتقال دهیم. این کار به واسطهٔ استفاده از یک سیستم میدان مغناطیسی ناهمگن میسر شد. همچنین، سرعت جریان خون و فاصلهٔ قطب‌های مغناطیسی نیز بررسی شد که نشان داد سرعت جریان خونْ مقدار میدان مغناطیسی و تغییر فاصلهٔ آهنربا بر تعداد نانوذراتی که منحرف می‌شوند تأثیرگذار است.

مراجع

[1] Strebhardt, K. and Ullrich A., “Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress”, *Nature Reviews Cancer*, 2008, 8(6): p. 473-480.
[2] Furlani E. P., “A Model for Predicting Magnetic Targeting of Multifunctional Particles in the Microvasculature”, (2007).4-5.
[3] Kayal S., Bandyopadhyay D., Mandal T. K. and Ramanujan R. V., “The flow of magnetic nanoparticles in magnetic drug targeting”, (2011)238-246.
[4] Liu Y., Shah S. and Tan J., “Computational Modeling of Nanoparticle Targeted Drug Delivery”, (2012).66-67.