

GHIDAREA ȘI DEPUNEREA PARTICULELOR MAGNETORESPONSIVE ÎN PREZENȚA UNUI CÂMP MAGNETIC EXTERN PENTRU PROCEDURI TERAPEUTICE DE STENTARE CARDIOVASCULARĂ

Teză de doctorat – Rezumat

pentru obținerea titlului științific de doctor la

Universitatea Politehnica Timișoara

în domeniul de doctorat *Inginerie Mecanică*

autor ing. **Maria-Cristina Ioncica (căs. Macovei)**

conducător științific Dr. ing. CS1 Șandor Ianos Bernad

luna 07 anul 2024

Teza de doctorat investighează aspecte experimentale și numerice cu privire la procesul de *magnetic drug targeting*, *MDT* (targetarea particulelor magnetice încărcate cu medicație), utilizând un câmp magnetic extern generat de magneți permanenți. *MDT* este o metodă non-invazivă ce presupune dirijarea particulelor magnetice încărcate cu medicație în locații specifice din organism [1]. Lucrarea este împărțită în 11 capitole, fiecare tratând individual câte o problemă diferită. Capitolele lucrării de doctorat sunt următoarele: 1. Introducere, 2. Materiale și metode pentru investigarea experimentală a procesului de targetare, 3. Nanoparticule magnetice pentru procesul de targetare a medicației („drug targeting”), 4. Sinteza și caracterizarea nanoparticulelor magnetice cu suprafața funcționalizată, 5. Sinteza și caracterizarea clusterilor magnetici cu suprafața funcționalizată, 6. Investigarea câmpului magnetic generat de magneți permanenți, 7. Simularea numerică a curgerii în geometrii specifice pentru procesul de targetare a medicației, 8. Investigarea experimentală a ghidării controlate și a depunerii particulelor magnetice într-un model de arteră dreaptă, 9. Investigarea experimentală a ghidării controlate și a depunerii particulelor magnetice într-un model de arteră stentată, 10. Concluzii generale ale tezei de doctorat și 11. Contribuții personale și perspective.

Capitolul 1, intitulat „**Introducere**”, tratează noțiuni generale cu privire la diferite tipuri de afecțiuni cardiovasculare, utilizarea procesului de targetare în cazul acestora, precum și avantajele și dezavantajele asociate procesului. În figura 1 este prezentat modul de acțiune al procesului de *MDT* în interiorul unui vas de sânge.

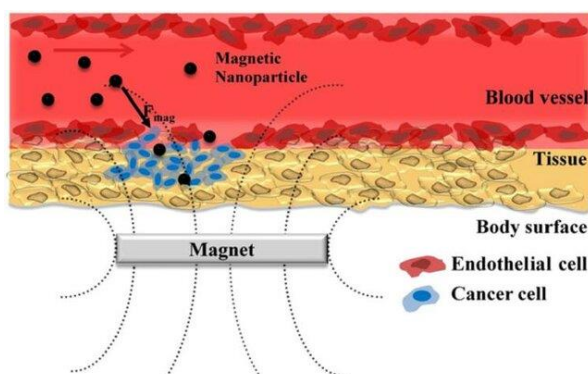


Figura 1. Reprezentarea procesului de targetare a particulelor magnetice încărcate cu medicație. Figură modificată conform [2].

Alegerea direcției bolilor cardiovasculare se datorează incidenței pe care acestea o au la nivel global. Conform Federației Mondiale a Inimii (*WHF – World Heart Federation*), bolile cardiovasculare sunt una din cauzele principale de deces la nivel global, iar numărul acestora se preconizează să crească din cauza riscului crescut al factorilor declanșatori (fumat, obezitate, diabet etc.) [3]. Deși conform studiilor de specialitate [4–9] s-a demonstrat că procesul de MDT poate avea aplicații în cazul mai multor tipuri de boli cardiovasculare, pentru teza de doctorat prezintă interes procesul de ghidare a particulelor magnetice în cazul **aterosclerozei** și a zonei **stentate** asociate acesteia. Ateroscleroza reprezintă o acumulare de grăsimi, colesterol și alte substanțe în interiorul arterei și pe pereții arteriali, care poate duce la blocarea arterei, împiedicând fluxul de sânge, sau la ruperea acesteia, favorizând apariția trombilor [10]. Una din metodele de tratament pentru ateroscleroză este stentarea, care presupune introducerea unui tub metalic sau polimeric în vasul de sânge utilizând un cateter subțire și un balon, urmată de umflarea balonului și, în consecință, expansiunea stentului. Acest proces este utilizat pentru a restabili fluxul de sânge normal în artera îngustată sau blocată. În figura 2 este prezentată procedura de stentare într-o arteră îngustată.

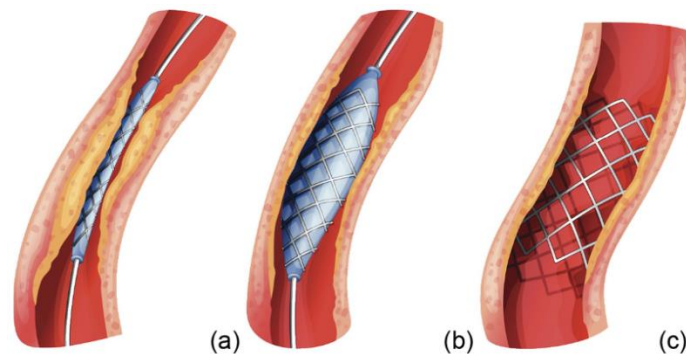


Figura 2. Procedura de stentare: a) introducerea și poziționarea stentului în regiunea îngustată a arterei utilizând un cateter și un balon; b) umflarea balonului și expansiunea stentului; c) arteră cu flux normal de sânge restabilit. Figură modificată conform [11].

Utilizarea stentului pentru restabilirea fluxului de sânge poate duce la leziuni ale peretelui arterial, ce necesită tratament medicamentos. În vederea minimizării efectelor secundare ale administrării sistemice a medicației, o alternativă o reprezintă procesul de MDT. Printre avantajele acestui proces, se numără următoarele: este non-invaziv și permite ghidarea particulelor magnetice către țesuturi sau zone specifice din organism sub acțiunea unui câmp magnetic extern, crește concentrația medicației în zona specifică, ducând la o retenție prelungită a acesteia și reduce expunerea țesuturilor sănătoase la concentrații nocive de medicație, potențialele efecte secundare asupra celulelor normale fiind diminuate [12].

Teza de față tratează aspecte pornind de la sinteza de particule/clusteri magnetici pentru aplicații medicale, până la investigații experimentale legate de procesul de targetare în două tipuri diferite de modele arteriale. Prezenta teză intenționează să ofere o perspectivă clară asupra noțiunilor și investigațiilor necesare procesului de targetare, precum și dezavantajele și impedimentele care pot apărea. Teza oferă rezultate calitative în ceea ce privește diferite tipuri de nanoparticule și clusteri magnetici și potențiala lor aplicabilitate pentru domeniul biomedical și de targetare controlată.

Capitolul 2, intitulat „**Materiale și metode pentru investigarea experimentală a procesului de targetare**”, discută echipamentul și materialele utilizate pentru procesul de targetare a particulelor magnetice în două tipuri diferite de modele arteriale (arteră dreaptă și arteră stentată). Schița standului experimental este prezentată în figura 3.

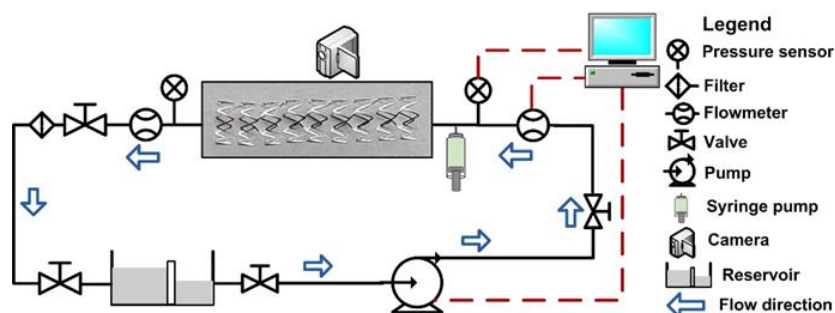


Figura 3. Schița standului experimental și a componentelor utilizate pentru procesul de targetare a particulelor magnetice.

În cazul investigației procesului de targetare pentru artera stentată, s-a utilizat un stent metallic feromagnetic, adică un stent care prezintă magnetizare. Avantajul utilizării acestui tip de stent este dat de faptul că el se comportă ca un magnet sub acțiunea unui câmp magnetic extern și are proprietatea de a atrage particule/clusteri magnetici. Fluidele folosite pentru procesul de targetare au fost următoarele:

- Un fluid analog sângelui realizat dintr-un amestec apă – glicerină, cu o densitate apropiată de cea a sângelui ($\rho = 1055 \text{ kg/m}^3$);
- Trei suspensii magnetice diferite, obținute din clusteri magnetici funcționalizați cu polietilenglicol (PEG) și trietilenglicol (TREG) și dispersați în 10 mL apă distilată.

Ghidarea clusterilor magnetici s-a făcut cu ajutorul unui magnet permanent Neodimium NdFeB52 ale cărui caracteristici sunt prezentate în tabelul 1.

Tabel 1. Caracteristicile magnetului permanent utilizat pentru generarea câmpului magnetic extern în procesul experimental de targetare.

Tipul de magnet	Magnet permanent NdFeB52
Nume comercial	N52
Formă	Dreptunghiular
Dimensiuni (lungime x lățime x grosime)	30x20x20 mm
Produs energetic maxim (BxH)	52 MGOe

Atât câmpul magnetic generat de diferite tipuri de magneți permanenți, cât și caracteristicile fizico-chimice (dimensiune, formă, magnetizație și proprietăți magneto-reologice) ale clusterilor magnetici utilizați în procesul de targetare sunt prezentate pe larg în capitolele următoare ale tezei.

Capitolul 3, „Nanoparticule magnetice pentru procesul de targetare a medicației”, discută aspecte teoretice cu privire la diferitele tipuri de nanoparticule magnetice, proprietăți, sinteză, implicațiile funcționalizării suprafeței acestora precum și forțe ce acționează in vivo asupra particulelor în cadrul procesului de targetare. Capitolul se focusează pe nanoparticulele magnetice de oxid de fier, acestea fiind și cele folosite pentru sinteză și funcționalizare în teza de față. Există mai multe tipuri de particule de oxid de fier, cele mai cunoscute și studiate fiind cele de magnetită (Fe_3O_4), hematită ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) și maghemită ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) [13]. Proprietățile magnetice ale acestor particule depind de proprietățile lor fizico-chimice, de dimensiune și de formă. Dimensiunea lor influențează și modul în care particulele sunt eliminate din organism în urma procesului de targetare. Astfel, particulele de dimensiuni mici ($< 20 \text{ nm}$) sunt eliminate prin rinichi, cele de dimensiuni medii (30 – 150 nm) prin măduva spinării iar cele mari (150 – 300 nm) prin ficat și splină [14]. În ceea ce privește forma, conform studiilor, particulele cu formă anizotropă (cuburi, prisme etc.) sunt eliminate mai greu din organism comparativ cu cele

sferice [14]. Particule de diferite forme și dimensiuni sunt prezentate în figura 4.

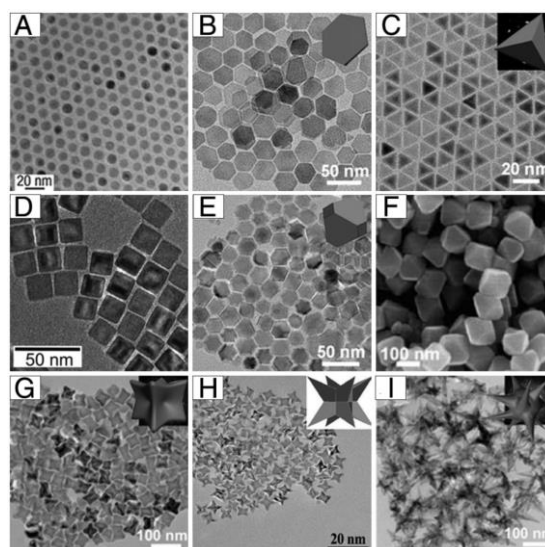


Figura 4. Exemple de particule de oxid de fier de forme și dimensiuni diferite: A) sfere, B) plăci, C) tetraedre, D) cuburi, E) octaedre trunchiate, F) octaedre, G) particule concave, H) octopode, I) cu mai multe ramuri. Figură modificată conform [15].

Pentru sinteza particulelor magnetice de oxid de fier există două metode principale ce pot fi aplicate: de sus în jos sau de jos în sus. Abordarea de sus în jos presupune descompunerea materiei prime metalice la nivel nanometric pentru a crea nanoparticule, în timp ce metoda de jos în sus presupune precipitarea moleculelor de bază Fe_xO_y , care trec prin etapa de nucleație și creștere până la formarea unei nanoparticule. Aceste nanoparticulele de oxid de fier pot fi sintetizate prin metode chimice, fizice sau biologice. Metodele chimice sunt cele mai frecvent utilizate, în primul rând pentru că oferă costuri de producție scăzute, randamente ridicate și capacitatea de a funcționaliza nanoparticulele. Cele mai comune metode de sinteză chimică pentru nanoparticule și clusteri sunt coprecipitarea, descompunerea termică, sinteza sol-gel, sinteza prin metoda solvotermală, microemulsia, sinteza sonochimică și sinteza electrochimică [16]. În cadrul tezei de față, metodele de sinteză utilizate au fost descompunerea termică, microemulsia și metoda solvotermală.

Sinteza prin descompunere termică constă în descompunerea la temperaturi ridicate a precursorilor organometalici de fier în solvenți organici. Nanoparticulele de oxid de fier sintetizate au proprietăți îmbunătățite în comparație cu cele sintetizate prin alte metode chimice, deoarece procesul de nucleație este separat de procesul de creștere al particulelor, iar reacțiile complexe de hidroliză pot fi evitate. Datorită temperaturilor ridicate din timpul procesului, sinteza prin descompunere termică conduce la formarea de nanoparticule de oxid de fier cu polidispersie mică, distribuție îngustă a dimensiunilor și o cristalinitate ridicată [17].

Sinteza prin microemulsie permite obținerea de nanoparticule în cantități limitate în cadrul unui nanosistem prin combinarea unui amestec izotrop stabil de ulei și apă, stabilizat cu ajutorul unui surfactant. Faza uleioasă a microemulsiei conține o structură hidrofobă care este dizolvată în stratul de surfactant, în timp ce faza apoasă conține o structură hidrofilă. Acest lucru permite prezența sărurilor metalice și/sau a altor compuși polari în faza apoasă, în timp ce faza organică (uleioasă) este alcătuită din diverse hidrocarburi și olefine. Sintezele prin microemulsie au demonstrat faptul că tipul de surfactant, concentrația ionilor Fe^{2+}/Fe^{3+} , variația dimensiunii picăturilor, precum și temperatura și pH-ul influențează puternic dinamica formării nanoparticulelor, dimensiunea și magnetizarea acestora. În ciuda distribuției înguste a dimensiunilor nanoparticulelor sintetizate prin această metodă, procesul de microemulsie are anumite limitări, cum ar fi dificultatea de a îndepărta surfactanții de pe suprafața particulelor,

reproducerea pe scară largă a procesului sau apariția fenomenului de agregare al particulelor [17].

Sinteza prin metoda solvotermală este utilizată pentru sinteza particulelor $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ și Fe_3O_4 prin cristalizare într-un solvent organic. Precursorii de fier sunt introduși într-un vas închis ermetic (reactor sau autoclavă) și expuși la abur în condiții de temperatură ridicată ($t = 130 - 250^\circ\text{C}$) și presiune ($p = 0.3 - 4 \text{ MPa}$). Această metodă este utilizată pentru a "crește" particule monocristaline uniforme, având un bun control asupra dimensiunii și compoziției, precum și un grad mai ridicat de cristalinitate în comparație cu particulele sintetizate prin alte mijloace. Această metodă de sinteză este, de asemenea, utilă pentru a sintetiza nanoparticule cu forme specifice prin modificarea concentrației precursorilor de fier [18].

În ceea ce privește forțele ce acționează in vivo asupra particulelor magnetice în procesul de targetare, acestea se regăsesc în următoarea ecuație, utilizată pentru calculul traiectoriei și vitezei unei singure particule într-o arteră coronară:

$$\frac{d}{dt}(m_p \mathbf{v}) = \mathbf{F}_D + \mathbf{F}_L + \mathbf{F}_B + \mathbf{F}_g + \mathbf{F}_m \quad (1)$$

Unde: m_p – masa particulei, \mathbf{v} – viteza particulei, \mathbf{F}_D – forța hidrodinamică, \mathbf{F}_L – forța portantă, \mathbf{F}_B – forța Browniană, \mathbf{F}_g – forța gravitațională, \mathbf{F}_m – forța magnetoforetică.

Modul în care aceste forțe influențează mișcarea particulei în vasul de sânge este prezentat în figura 5.

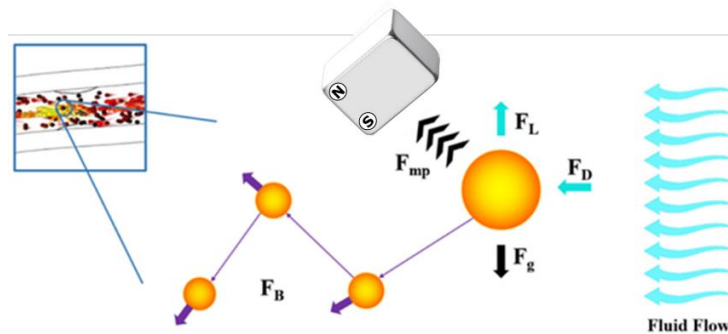


Figura 5. Forțe ce acționează asupra particulei magnetice în interiorul vasului de sânge. Figură modificată conform [19].

Pentru investigațiile din cadrul tezei, forța Browniană (\mathbf{F}_B) și forța gravitațională (\mathbf{F}_g) nu interferează, datorită dimensiunilor mici ale particulei, și sunt considerate neglijabile. Forța portantă (\mathbf{F}_L), după cum se poate observa în figura 5, acționează perpendicular pe particulă și s-a constatat că este mai mică decât forța hidrodinamică și cea magnetoforetică, fiind, de asemenea, considerată neglijabilă. Aceasta conduce la doar două tipuri de forțe care influențează traiectoria și viteza unei particule în arteră: forța hidrodinamică (\mathbf{F}_D) și forța magnetoforetică (\mathbf{F}_{mag}) [20]. Forțele sunt explicate în detaliu în cadrul tezei.

Capitolul 4, intitulat „**Sinteza și caracterizarea nanoparticulelor magnetice cu suprafața funcționalizată**”, urmărește procesul chimic utilizat în sinteza și funcționalizarea a două tipuri de particule magnetice (sferice și cubice) prin descompunere termică, având suprafața acoperită cu polietilenglicol (PEG). Sinteza particulelor este reprezentată schematic în următoarele figuri:

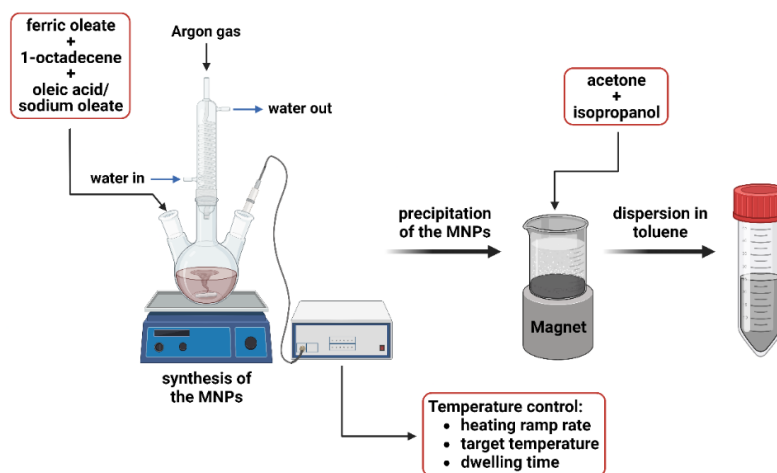


Figura 6. Reprezentarea schematică a sintezei nanoparticulelor magnetice sferice și cubice prin descompunere termică. Imagine creată cu BioRender.com și modificată conform [21].

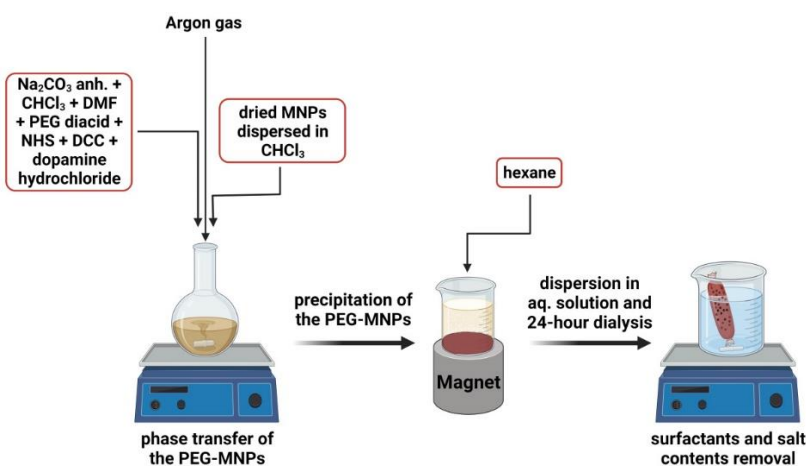


Figura 7. Reprezentarea schematică a procesului de transfer de fază și al acoperirii suprafeței particulelor magnetice cu PEG. Imagine creată cu BioRender.com și modificată conform [21].

În urma sintezei, s-au obținut nanoparticule magnetice monodisperse hidrofobe, cu dimensiunea nucleului de aproximativ 10.2 ± 1.2 nm pentru particulele cubice și de 15.6 ± 1.6 nm pentru cele sferice. Dimensiunea nucleului (D_{TEM}), a diametrului hidrodinamic (D_H), a stratului de surfactant (D_{OA}), polidispersia (PDI) precum și potențialul zeta (ZP) sunt prezentate în tabelul 2.

Tabel 2. Dimensiuni, polidispersie și potențial zeta asociat celor două tipuri de nanoparticule magnetice (sferice și cubice) sintetizate prin descompunere termică.

Particule	D_{TEM} [nm]	D_H [nm]	D_{OA} [nm]	PDI	Potențial Zeta [mV]
Sferice	10.2 ± 1.2	19.8 ± 0.4	9.8 ± 0.8	0.14	-14
Cubice	15.6 ± 1.6	24.7 ± 5.7	9.2 ± 4.2	0.11	-23.9

Aceste măsurători, precum și sintezele prezentate, au fost realizate în cadrul stagiului doctoral desfășurat la Universitatea Norvegiană de Știință și Tehnologie (NTNU) din Trondheim, Norvegia, în perioada septembrie – noiembrie 2022.

Particulele magnetice astfel sintetizate și caracterizate au avut suprafața funcționalizată

cu polietilenglicol (PEG). În urma acestei funcționalizări, s-a constatat formarea aglomerărilor, dimensiunile particulelor ajungând la valori între 260 – 300 nm pentru cele cubice și între 300 – 900 nm pentru cele sferice.

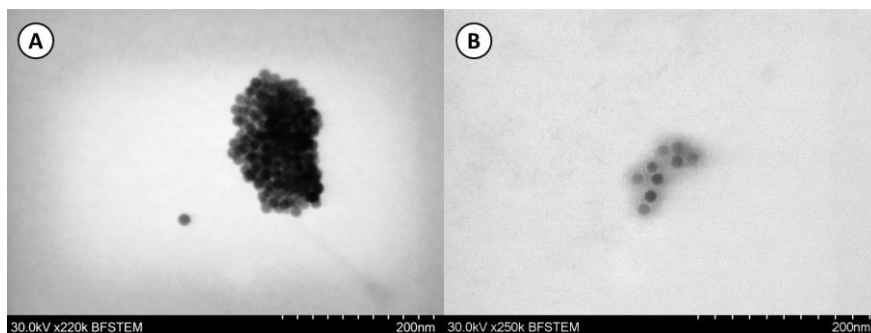


Figura 8. Nanoparticule sferice după reacția de transfer de fază și acoperirea suprafeței cu polietilenglicol (PEG).

Pentru aceste particule funcționalizate, au fost investigate și măsurate diametrul hidrodinamic, potențialul zeta, stabilitatea coloidală și răspunsul la acțiunea unui câmp magnetic extern, magnetizarea și comportarea magneto-reologică pentru diferite valori ale câmpului magnetic extern aplicat. Aceste investigații au fost realizate atât în cadrul stagiului doctoral desfășurat la Universitatea Norvegiană de Știință și Tehnologie (NTNU) din Trondheim, Norvegia, în perioada septembrie – noiembrie 2022, cât și în cadrul Laboratorului de Cavitație și Lichide Magnetice al Academiei Române – filiala Timișoara. Scopul investigațiilor magneto-reologice a fost acela de a evidenția comportamentul suspensiilor magnetice atât în prezența, cât și în absența unui câmp magnetic extern, utilizând un fluid analog sângelui (amestec apă – glicerină), și compararea acestuia cu proprietățile magneto-reologice ale sângelui. Suspensiile magnetice pentru ambele tipuri de particule au prezentat o vâscozitate mai mare comparativ cu cea a sângelui.

În urma investigațiilor realizate, s-a constatat că un aspect important al particulelor sintetizate este dat de faptul că sunt hidrofobe, fapt datorat stratului de surfactant de pe suprafața lor (surfactantul utilizat a fost acidul oleic). Deși ambele tipuri de particule magnetice au prezentat dimensiuni apropiate ale nucleului, magnetizarea lor diferă semnificativ. Astfel, magnetizarea particulelor cubice este de aproximativ două ori mai mare decât a celor sferice. Acest lucru poate fi explicat de anizotropia particulelor cubice și de stratul de surfactant care influențează momentul magnetic. După reacția de transfer de fază și funcționalizarea suprafeței particulelor cu polietilenglicol, particulele magnetice au devenit hidrofile. Un dezavantaj al acestui proces este dat de faptul că a condus la creșterea dimensiunilor diametrului hidrodinamic și la formarea aglomerărilor, în special pentru particulele sferice, care au prezentat, de asemenea, o stabilitate coloidală slabă.

Capitolul 5, intitulat „**Sinteza și caracterizarea clusterilor magnetici cu suprafața funcționalizată**”, prezintă modul de obținere a trei tipuri diferite de clusteri utilizând procedee chimice diferite:

1. Clusteri magnetici sintetizați prin descompunere termică și având suprafața acoperită cu trietilenglicol (TREG) – **TREG MNC**. Acest tip de clusteri au fost sintetizați în cadrul stagiului doctoral desfășurat la Universitatea Norvegiană de Știință și Tehnologie (NTNU) din Trondheim, Norvegia, în perioada noiembrie – decembrie 2023.
2. Clusteri magnetici sintetizați prin microemulsie și având suprafața acoperită cu polietilenglicol (PEG) – **ME MNC**. Acești clusteri au fost sintetizați de către partenerii de la Institutul Național de Cercetare și Dezvoltare pentru Tehnologii Izotopice și Moleculare (INCDTIM), Cluj-Napoca, România.

3. Clusteri magnetici sintetizați prin metoda solvotermală și având suprafața acoperită cu polietilenglicol (PEG) – *ST MNC*. Acești clusteri au fost sintetizați de către partenerii de la Institutul Național de Cercetare și Dezvoltare pentru Tehnologii Izotopice și Moleculare (INCDTIM), Cluj-Napoca, România.

Acești clusteri au fost caracterizați din punct de vedere al formei, dimensiunii, magnetizației, al proprietăților fizico-chimice și al celor magneto-reologice. De asemenea, pentru fiecare tip de clusteri a fost calculată suprafața echivalentă, precum și numărul de clusteri dintr-un mililitru de suspensie. Aceste măsurători sunt prezentate în tabelul 3.

Toate investigațiile au fost realizate atât în cadrul stagiului doctoral desfășurat la Universitatea Norvegiană de Știință și Tehnologie (NTNU) din Trondheim, Norvegia, în perioada noiembrie – decembrie 2023, cât și în cadrul Laboratorului de Cavitație și Lichide Magnetice al Academiei Române – filiala Timișoara.

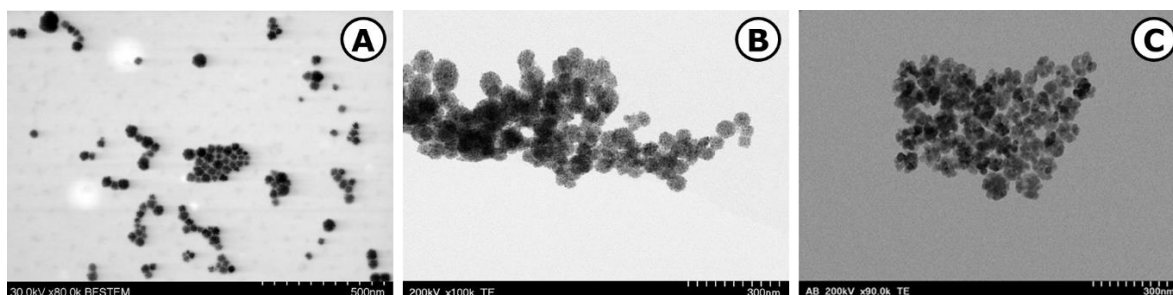


Figura 9. Clusterii magnetici cu suprafața funcționalizată sintetizați prin: (A) descompunere termică, (B) microemulsie, (C) metoda solvotermală.

Tabel 3. Numărul de clusteri magnetici dintr-un mililitru de suspensie și suprafața echivalentă a acestora pentru cele trei tipuri de clusteri magnetici.

	TREG MNC	ME MNC	ST MNC
Număr clusteri/mL	$20.17 \cdot 10^{12}$	$2.55 \cdot 10^{12}$	$2.02 \cdot 10^{12}$
Suprafață echivalentă [nm²]	$867.48 \cdot 10^{14}$	$243.46 \cdot 10^{14}$	$284.31 \cdot 10^{14}$

În urma investigațiilor realizate, s-a observat faptul că fiecare tip de clusteri are caracteristici aparte. Astfel, în cazul clusterilor sintetizați prin descompunere termică, aceștia s-au remarcat prin distribuția îngustă a dimensiunilor și a diametrelor de dimensiuni mici (<100 nm), a valorii mari a potențialului zeta, ceea ce înseamnă că sunt stabili în suspensie, și a magnetizației cu o valoare de 69.4 emu/g. Proprietățile lor magneto-reologice au arătat faptul că pentru diferite valori ale câmpului magnetic aplicat, diferența între curbele de vâscozitate ale clusterilor este mai mică de un ordin de mărime. În ceea ce privește clusterii sintetizați prin microemulsie și metoda solvotermală, aceștia au prezentat valori pentru diametrele hidrodinamice cu mult peste cele potrivite aplicațiilor medicale, datorită aglomerărilor care se formează. Aglomerările se pot datora valorilor potențialului zeta pentru cele două tipuri de clusteri, care sugerează instabilitatea acestora în suspensie și tendința de a forma agregări în timp. Prin compararea curbelor de vâscozitate și a proprietăților magneto-reologice pentru cele două tipuri de clusteri, s-a constatat că o suspensie cu 1% clusteri sintetizați prin metoda solvotermală prezintă cea mai apropiată comportare de cea a sângelui pentru un interval al vitezei de forfecare de $10^{-1} - 10^1 \text{ s}^{-1}$.

Din punct de vedere al aplicațiilor medicale, dintre cele trei tipuri de clusteri, TREG MNC, ME MNC și ST MNC, clusterii sintetizați prin descompunere termică prezintă cel mai mare potențial datorită dimensiunilor lor mici, stabilității bune și a suprafeței echivalente mari

care ar permite atașarea unei cantități mai mari de medicație. Toate cele trei tipuri de clusteri discutate în capitolul 5 au fost folosite pentru investigațiile experimentale de targetare utilizând un model de arteră dreaptă și unul de arteră stentată.

Capitolul 6, Investigarea și analiza câmpului magnetic generat de magneți permanenți, este format din două părți: o parte teoretică și una de măsurători. Partea teoretică oferă informații cu privire la utilizarea câmpului magnetic în aplicații medicale, tipurile de magneți permanenți cu caracteristicile, avantajele și dezavantajele asociate și ansamblurile de magneți permanenți. Partea de măsurători investighează din punct de vedere numeric și experimental câmpul magnetic generat de diferite combinații de magneți permanenți de tip Neodimium. În total au fost investigate 9 tipuri de magneți, de dimensiuni diferite și având grade diferite (grad N35 și N52), notați M1 – M9. Pentru analiza numerică a câmpului magnetic, a fost utilizat programul open-source FEMM (Finite Element Method Magnetics). Premergător analizelor numerice, a fost realizat un test în vederea observării influenței pe care o are dimensiunea elementelor de discretizare asupra valorilor de câmp magnetic. În urma acestui test și în vederea simplificării calculului numeric pentru generarea câmpurilor magnetice ale magneților investigați, a fost aleasă dimensiunea elementelor de discretizare de 0.4 mm. Utilizarea programului FEMM a permis observarea liniilor de câmp magnetic (Figura 10), a densității de flux magnetic și a intensității câmpului magnetic generat de cele 9 tipuri de magneți permanenți.

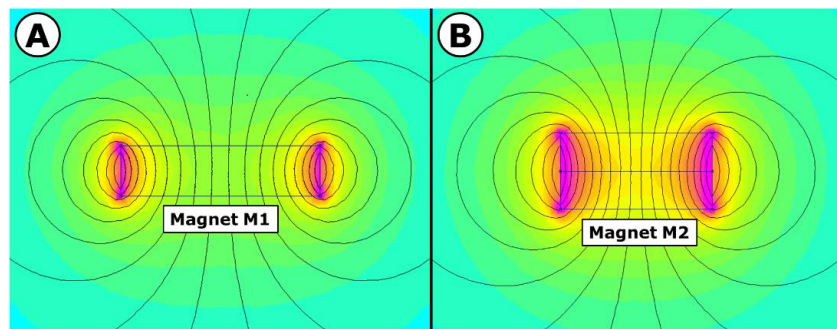


Figura 10. Liniile de câmp magnetic asociate combinațiilor de magneți M1 și M2 investigați.

Valorile numerice obținute pentru câmpul magnetic generat de magneții permanenți au fost comparate cu cele măsurate experimental folosind un teslametru F. W. Bell, model 5080, și o sondă de măsurare Hall. Măsurătorile s-au făcut după toate cele 3 axe, X, Y și Z, de-a lungul lungimii și lățimii magnetului și până la o înălțime de 4 cm. Aparatul de măsurare precum și axele asociate pentru măsurători sunt prezentate în figura 11.

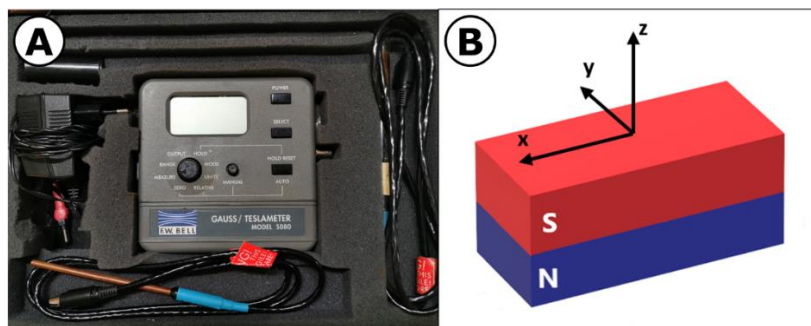


Figura 11. Teslametrul F. W. Bell model 5080 utilizat pentru măsurătorile experimentale (A). Axele de măsurare X, Y și Z asociate magneților investigați (B).

Măsurătorile au permis identificarea combinațiilor de magneți care generează cel mai puternic câmp magnetic la o anumită distanță și clasificarea în funcție de această distanță, conform tabelului 4.

Tabelul 4. Clasificarea combinațiilor de magneți în funcție de distanța la care generează cel mai puternic câmp magnetic.

Magneți	Distanța față de suprafața magnetului [mm]	Inducția câmpului magnetic [T]
M9	0 – 5	0.597 – 0.376
M5	5 – 30	0.374 – 0.051
M8	35 – 40	0.04 – 0.033

În urma măsurătorilor și a comparațiilor realizate, a fost ales tipul de magnet potrivit pentru a fi utilizat pentru investigațiile experimentale de targetare din cadrul tezei.

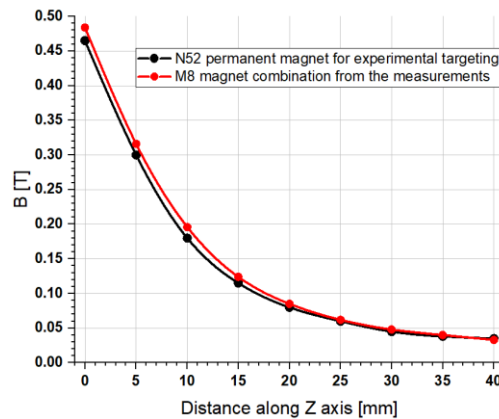


Figura 12. Comparație între evoluția intensității câmpului magnetic de-a lungul axei Z pentru magnetul permanent N52 utilizat pentru investigațiile experimentale și combinația de magneți M8 investigată.

În **capitolul 7**, având denumirea „**Simularea numerică a curgerii în geometrii specifice pentru aplicații de targetare a medicației**”, este folosit programul ANSYS pentru crearea de geometrii simplificate 2D și 3D, pornind de la o geometrie 3D de stent, în vederea investigării parametrilor hemodinamici asociați curgerii în cazul acestora. Pentru geometriile simplificate 2D, au fost create două modele în extensia Design Modeler a programului ANSYS, una având struturi de formă circulară iar cealaltă de formă dreptunghiulară (figurile 13 și 14). Scopul a fost acela de a cuantifica impactul geometriei strutului asupra evoluției curgerii fluidului în jurul acestora și a distribuției particulelor de medicație în segmentul arterial stentat.

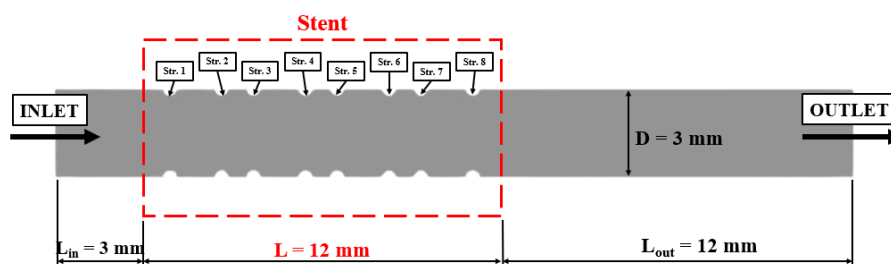


Figura 13. Geometria simplificată 2D a unui stent cu struturi circulare plasat în interiorul unei artere rigide.

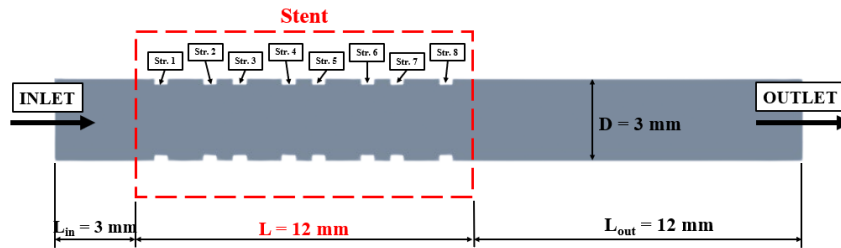


Figura 14. Geometria simplificată 2D a unui stent cu struturi dreptunghiulare plasat în interiorul unei artere rigide.

În cazul geometriei simplificate 3D, curgerea este analizată pentru un singur strut (figura 15). Geometria strutului este echivalentul 3D al geometriei strutului dreptunghiular de tip 2D, adică are aceeași lungime și înălțime, dar, în comparație cu geometria 2D, are și grosime.

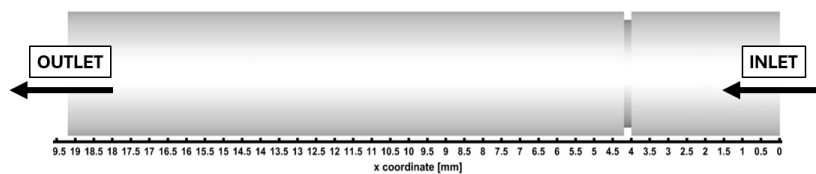


Figura 15. Geometria simplificată 3D a unui stent având un strut dreptunghiular, plasat în interiorul unei artere rigide.

Regimul de curgere utilizat în cadrul simulărilor numerice pentru toate tipurile de geometrii a fost unul pulsator, având ca și condiție de intrare un profil de viteză asociat cu un ciclu cardiac specific pacientului. Pașii de timp de pe ciclul cardiac utilizați pentru investigațiile numerice au fost: T1 – începutul ciclului cardiac, T2 – maximumul sistolei, T3 – maximumul diastolei, T4 – valoarea medie de pe panta descendentă a diastolei și T5 – sfârșitul ciclului cardiac.

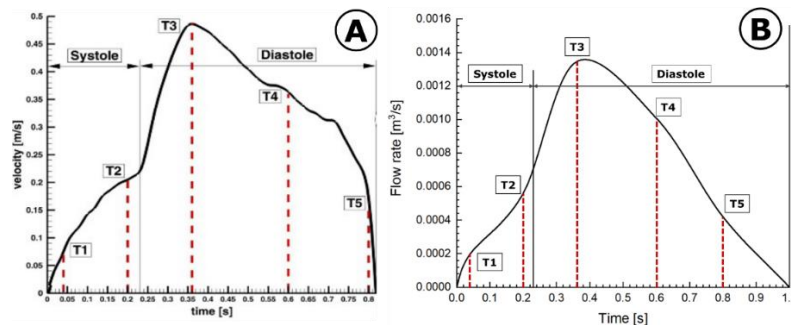


Figura 16. Ciclul cardiac specific pacientului și pașii de timp corespunzători utilizați pentru investigațiile numerice (A). Debitul cardiac asociat ciclului cardiac (B).

Aspectele și parametrii hemodinamici discutați în cadrul acestui capitol au fost:

- Tensiunea de frecare la perete (wall shear stress – WSS) în zona struturilor;
- Câmpul de viteză;
- Lungimea zonelor de recirculare;
- Fenomenul de eliberare a medicației de pe suprafața struturilor.

Rezultatele simulărilor numerice indică faptul că introducerea unui stent în arteră influențează modul de curgere al sângelui, în special în regiunea adiacentă peretelui arterial. În cazul celor două geometrii simplificate 2D, aceste modificări se datorează și geometriilor specifice ale struturilor. În ambele cazuri (strut de tip circular și dreptunghiular), au fost observate regiuni cu valori scăzute și ridicate pentru tensiunea de frecare la perete (WSS).

Valorile WSS scăzute corespund vecinătății struturilor, unde se formează zone de recirculare și stagnare. Aceste valori sunt asociate cu apariția restenozei în stent, în timp ce valorile mari ale WSS pot duce la formarea plăcilor aterosclerotice.

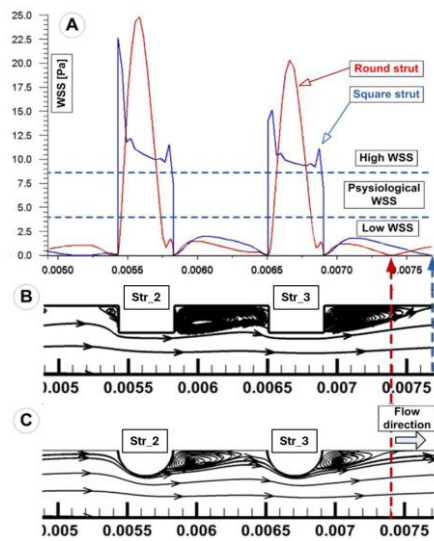


Figura 17. Corelare între distribuția WSS (A) și zonele de recirculare pentru geometria 2D cu stent dreptunghiular (B) și circular (C).

Prezența zonelor de recirculare poate prelungi timpul de rezidență în apropierea peretelui arterial al particulelor de medicație, ceea ce duce la creșterea concentrației acestora și putând avea ca efect negativ toxicitatea vasculară. Rezultatele numerice au arătat că, în cazul unei geometrii de strut de tip circular, regiunile de recirculare sunt mai mici, iar punctul de reatașare la fluxul principal de curgere are loc mai rapid decât în cazul geometrii cu strut dreptunghiular. Cu toate acestea, din punct de vedere medical, geometria cu strut dreptunghiular prezintă un comportament mai bun, deoarece particulele de medicație rămân pe suprafața strutului o perioadă mai lungă de timp. Acest lucru este important pentru prelungirea duratei în care particulele se află în zona lezată a vasului de sânge.

În cazul geometrii 3D simplificate, fenomenul de eliberare a medicației de pe suprafața strutului a arătat faptul că particulele de medicație poziționate în partea stângă a strutului rămân mai mult timp pe suprafață în timpul unui ciclu cardiac complet. Cu toate acestea, la investigarea eliberării medicamentului pe parcursul a trei cicluri cardiace complete, s-a constatat că o mare parte a medicației este îndepărtată sau captată în zone de recirculare.

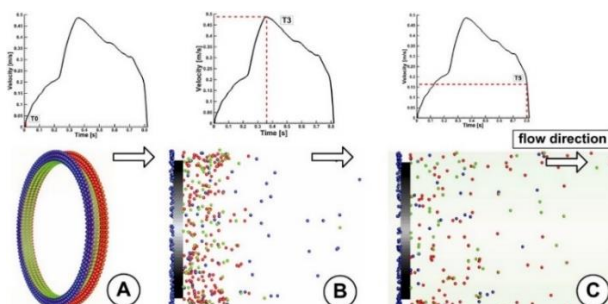


Figura 18. Distribuția particulelor de medicație în funcție de culoare pe suprafața stentului 3D la 3 pași de timp asociați ciclului cardiac: (A) începutul ciclului cardiac, (B) maximum diastole și (C) la sfârșitul ciclului cardiac.

Toate aceste investigații au fost efectuate pentru geometrii simplificate 2D și 3D. În cazul utilizării unei geometrii complexe 3D, rezultatele pot diferi semnificativ.

Capitolul 8, „Investigarea experimentală a targetării și depunerii controlate a particulelor magnetice într-un model de arteră dreaptă” urmărește comportarea și compararea a două suspensii magnetice – una având clusteri magnetici sintetizați prin descompunere termică și cu suprafața acoperită cu TREG iar cealaltă clusteri magnetici sintetizați prin metoda solvotermală și cu suprafața acoperită cu PEG – într-un stand experimental având un model de arteră dreaptă. Regimul de curgere din interiorul arterei a fost unul pulsator, iar introducerea suspensiilor magnetice s-a făcut prin injecție la un debit constant. În vederea targetării și captării clusterilor magnetici, magnetul permanent ales și prezentat în Capitolul 6 a fost poziționat la o distanță de 8, 11, respectiv 14 mm de peretele inferior al modelului arterial. Distanțele diferite între magnet și perete sunt în corelare cu proprietățile clusterilor magnetici pentru care s-a făcut targetarea.

Clusterii magnetici sintetizați prin metoda solvotermală, fiind de dimensiuni mai mari, au permis investigarea influenței pe care o are distanța dintre magnet și peretele arterial asupra depunerii particulelor.

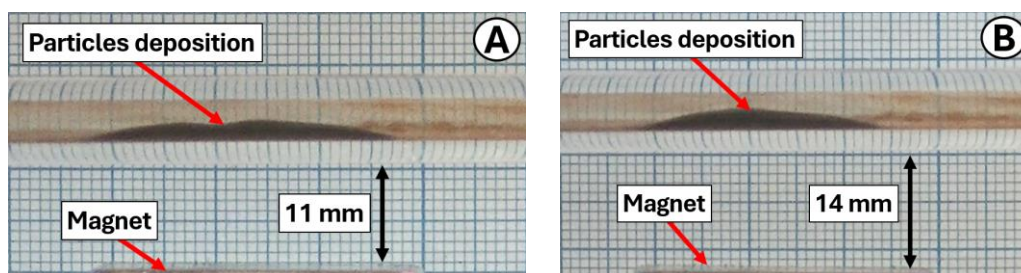


Figura 19. Influența distanței dintre magnetul permanent și peretele arterial în ceea ce privește depunerea clusterilor magnetici: (A) 11 mm, (B) 14 mm.

Atunci când magnetul este poziționat mai aproape de peretele arterei, acumularea de particule este mai întinsă și distribuită într-un strat mai subțire. Când magnetul este poziționat la o distanță mai mare, intensitatea câmpului magnetic scade, iar acumularea de particule este mai mică și dispusă într-un strat mai gros. Ca urmare, prin micșorarea distanței dintre magnet și regiunea de interes a arterei, eficiența captării particulelor magnetice a crescut.

Prin compararea acestui tip de clusteri cu cei sintetizați prin descompunere termică, s-a constatat că modul de depunere al acestora pe peretele arterial inferior diferă în ambele cazuri. Chiar dacă pentru ST MNC masa moleculară și diametrul hidrodinamic au fost mai mari, grosimea stratului de acumulare după $t = 60$ s a fost aceeași pentru ambele tipuri de clusteri. Singura diferență s-a datorat distanței dintre peretele modelului arterial și magnet, care a fost de 11 mm ($B = 0,16$ T) pentru ST MNC și de 8 mm ($B = 0,22$ T) pentru TREG MNC.

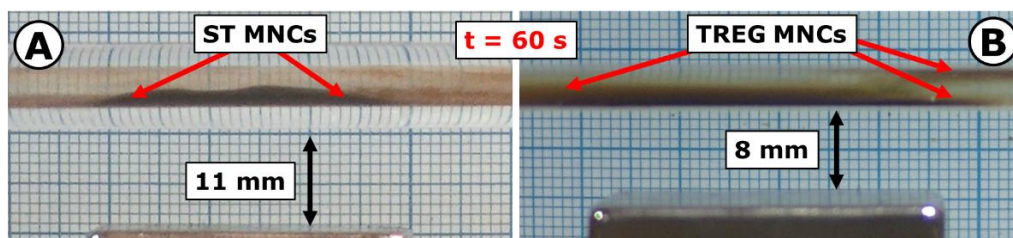


Figura 20. Comparație între modul de depunere pentru ST MNC (A) și TREG MNC (B) în modelul arterial.

În cazul ST MNC, clusterii se depun vizibil în partea inferioară a modelului arterial, având o formă specifică. În schimb, dimensiunile hidrodinamice mici ale TREG MNC conduc la o depunere diferită, în care clusterii injectați sunt captați mai greu de câmpul magnetic extern, după cum se poate observa în figura 20B. Astfel, pentru TREG MNC este necesară o perioadă

mai lungă de timp pentru ca depunerea să se stabilizeze.

Capitolul 9, „Investigarea experimentală a targetării și depunerii controlate a particulelor magnetice într-un model de arteră stentată”, asemenea Capitolului 8, se referă la targetarea unei suspensii magnetice conținând clusteri magnetici sintetizați prin microemulsie (ME MNC), cu diferența că în acest caz este utilizată o arteră stentată. Astfel, în modelul de arteră dreaptă utilizat pentru investigațiile din Capitolul 8, este introdus un stent feromagnetic, fiind vorba de cel prezentat în figura 21.

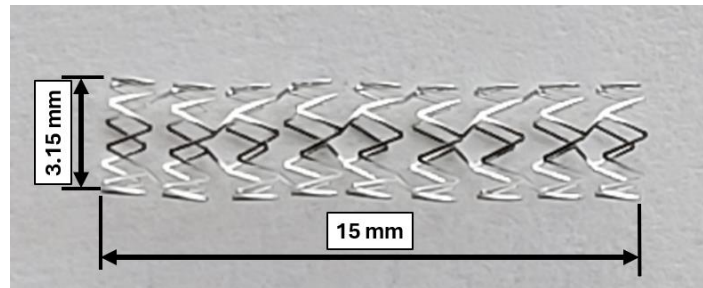


Figura 21. Stentul feromagnetic utilizat în cadrul investigațiilor experimentale de targetare, precum și dimensiunile asociate ale acestuia.

Spre deosebire de investigațiile efectuate într-un model de arteră dreaptă, în cazul modelului de arteră stentată curgerea s-a făcut în regim staționar, introducerea suspensiei magnetice având loc tot prin injecție la un debit constant. Depunerea clusterilor magnetici pe suprafața stentului a fost urmărită pentru o perioadă de 30 secunde.

Conform simulărilor numerice, prezența stentului în arteră duce la modificări ale geometriei arteriale, precum și la modificări ale curgerii sângelui și ale tensiunii de frecare la perete (WSS). Aceste modificări sunt responsabile pentru formarea zonelor de recirculare în regiunea arterei stentate. Pentru a evidenția formarea acestor zone, înainte de injectarea suspensiei magnetice, în secțiunea de test a fost introdus un amestec de glicerină și agent de contrast. Figura 22 prezintă zonele de recirculare care se formează în apropierea struturilor, acestea fiind responsabile de captarea particulelor de medicație în proximitatea peretelui arterial pentru o perioadă lungă de timp, având drept consecință zone cu o concentrație crescută de medicație.

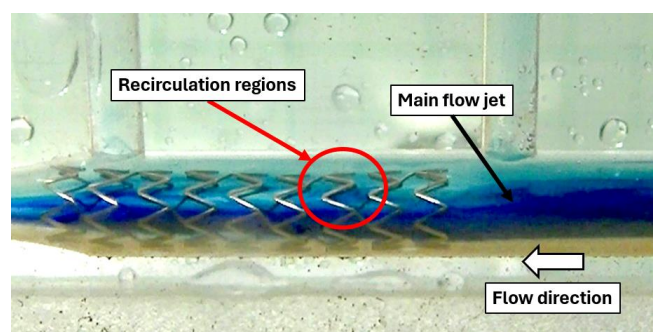


Figura 22. Evoluția curgerii fluidului în modelul arterial stentat și formarea zonelor de recirculare. Figură modificată conform [22].

În urma injectării suspensiei magnetice, clusterii magnetici acoperă în timp progresiv suprafața struturilor, depunerea observându-se în primă fază în partea de jos a stentului, în special în secțiunea de intrare a acestuia. Caracterul feromagnetic al stentului face ca acești clusteri să se depună și pe partea superioară a acestuia. Din punct de vedere magnetic, acumularea de clusteri tinde să fie uniformă în zona stentului.

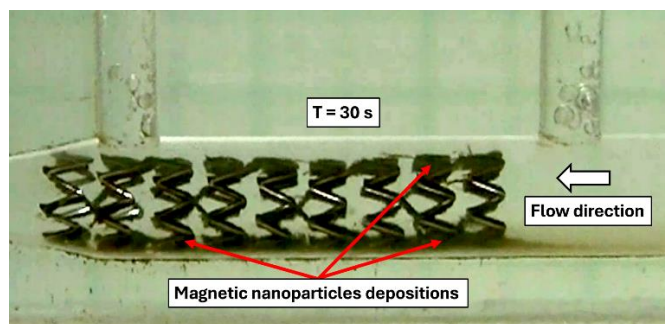


Figura 23. Depunerea clusterilor magnetici pe suprafața stentului feromagnetic la pasul de timp $t = 30$ s. Figură modificată conform [22].

În timpul investigațiilor experimentale de targetare, din cantitatea totală de clusteri magnetici injectați în artera stentată, o mare parte a fost spălată de jetul de fluid, efectul de spălare și forța hidrodinamică fiind mai puternice decât forța magnetică ce acționează asupra clusterilor. Cu toate că acest tip de clusteri magnetici utilizați pentru targetare într-o arteră stentată prezintă o magnetizație moderată (55 emu/g), ei realizează o acoperire a stentului aproape completă, într-un strat subțire și uniform, așa cum ar fi necesar și indicat pentru aplicațiile medicale, rămânând expuse doar câteva struturi din secțiunile de intrare și de ieșire ale stentului.

Capitolul 10 este capitolul de **Concluzii generale ale tezei de doctorat**, structurate pe patru părți distincte: 1. Partea de sinteză și caracterizare a particulelor și a clusterilor magnetici, 2. Partea de investigare a câmpului magnetic generat de magneți permanenți, 3. Partea de simulare numerică a curgerii în geometrii specifice simplificate 2D și 3D și 4. Partea de targetare experimentală a suspensiilor magnetice într-un model de arteră dreaptă și de arteră stentată. Concluziile acestei teze de doctorat sugerează că utilizarea clusterilor magnetici pentru procesul de targetare controlată a medicației ar putea fi o strategie promițătoare pentru depășirea principalelor dezavantajelor ale administrării sistemice de medicamente. Toate particulele și clusterii magnetici investigați în teza de față prezintă avantaje și dezavantaje legate de caracteristicile și proprietățile lor. În ceea ce privește clusterii utilizați în procesul de targetare experimentală, clusterii sintetizați prin microemulsie au oferit cele mai bune rezultate, datorită acoperirii structurii stentului pe care o realizează, a valorii negative a potențialului zeta și a vâscozității mai scăzute în comparație cu celelalte tipuri de clusteri magnetici analizați. Cu toate acestea, ar trebui efectuate mai multe investigații pentru îmbunătățirea proprietăților potențialilor „purtători de medicamente” (*drug carriers*), precum și realizarea de teste de biocompatibilitate și toxicitate. În plus, având în vedere că procesul de ghidare controlată a medicației sub acțiunea unui câmp magnetic extern este o tehnică complexă, eficacitatea sa depinde și de variabile precum intensitatea câmpului magnetic extern, geometria stentului, dispunerea și geometria struturilor, stabilitatea medicamentului și rata de eliberare a acestuia. Aceste aspecte trebuie să fie luate în considerare pentru cercetările viitoare.

Ultimul capitol al tezei, **capitolul 11**, prezintă **contribuțiile personale și perspectivele doctorandului**, printre contribuții regăsindu-se sinteza a două tipuri de particule magnetice și al unui tip de clusteri magnetici, precum și caracterizarea acestora utilizând diferite instrumente (TEM, DLS, XRD, VSM, FT-IR, TGA). Aceste activități s-au derulat în timpul celor două stagii doctorale desfășurate la Universitatea Norvegiană de Știință și Tehnologie (NTNU) din Trondheim, Norvegia, în cadrul Centrului de Inginerie a Particulelor (Particle Engineering Centre) în perioada septembrie – noiembrie 2022 și noiembrie – decembrie 2023.

În ceea ce privește perspectivele, se pot distinge următoarele direcții de cercetare:

- Identificarea, sinteza și caracterizarea de noi particule sau clusteri magnetici cu posibile aplicații biomedicale, precum și funcționalizarea suprafeței acestora cu diferiți biopolimeri, cum ar fi chitosanul sau polietilenimina (PEI);

- Îmbunătățirea metodologiei de sinteză a clusterilor magnetici obținuți prin metoda solvothermală pentru a le reduce dimensiunea și a lărgi gama de aplicații medicale ale acestora;
- Investigarea impactului diferitelor geometrii de stent și a diferitelor structuri asupra depunerii particulelor și a curgerii fluidului;
- Efectuarea de simulări numerice pe geometrii de stent mai complexe pentru a obține o perspectivă mai clară asupra fenomenelor care au loc în regiunea din apropierea peretelui arterial;

De asemenea, rezultatele obținute în cadrul prezentei teze de doctorat reprezintă un punct de plecare solid pentru formularea unei teme de cercetare postdoctorală sau a unui proiect de cercetare științifică pentru viitoare competiții naționale de proiecte.

Bibliografie

1. Ahmad, M.; Minhas, M.U.; Sohail, M.; Faisal, M. Comprehensive Review on Magnetic Drug Delivery Systems: A Novel Approach for Drug Targeting. *Journal of Pharmacy and Alternative Medicine* **2013**, *2*, 13–21.
2. Grillone, A.; Ciofani, G. Magnetic Nanotransducers in Biomedicine. *Chemistry A European J* **2017**, *23*, 16109–16114, doi:10.1002/chem.201703660.
3. Iafisco, M.; Alogna, A.; Miragoli, M.; Catalucci, D. Cardiovascular Nanomedicine: The Route Ahead. *Nanomedicine* **2019**, *14*, 2391–2394, doi:10.2217/nnm-2019-0228.
4. Cicha, I.; Alexiou, C. Cardiovascular Applications of Magnetic Particles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **2021**, *518*, 167428, doi:10.1016/j.jmmm.2020.167428.
5. Chapman, S.N.; Mehndiratta, P.; Johansen, M.C.; McMurry, T.L.; Johnston, K.C.; Southerland, A.M. Current Perspectives on the Use of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator (tPA) for Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Vasc Health Risk Manag* **2014**, *10*, 75–87, doi:10.2147/VHRM.S39213.
6. Ma, Y.-H.; Wu, S.-Y.; Wu, T.; Chang, Y.-J.; Hua, M.-Y.; Chen, J.-P. Magnetically Targeted Thrombolysis with Recombinant Tissue Plasminogen Activator Bound to Polyacrylic Acid-Coated Nanoparticles. *Biomaterials* **2009**, *30*, 3343–3351, doi:10.1016/j.biomaterials.2009.02.034.
7. Chang, M.; Lin, Y.-H.; Gabayno, J.L.; Li, Q.; Liu, X. Thrombolysis Based on Magnetically-Controlled Surface-Functionalized Fe₃O₄ Nanoparticle. *Bioengineered* **2017**, *8*, 29–35, doi:10.1080/21655979.2016.1227145.
8. Prilepskii, A.Y.; Fakhardo, A.F.; Drozdov, A.S.; Vinogradov, V.V.; Dudanov, I.P.; Shtil, A.A.; Bel'tyukov, P.P.; Shibeko, A.M.; Koltsova, E.M.; Nechipurenko, D.Y.; et al. Urokinase-Conjugated Magnetite Nanoparticles as a Promising Drug Delivery System for Targeted Thrombolysis: Synthesis and Preclinical Evaluation. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 36764–36775, doi:10.1021/acsami.8b14790.
9. Zhang, Y.; Li, W.; Ou, L.; Wang, W.; Delyagina, E.; Lux, C.; Sorg, H.; Riehemann, K.; Steinhoff, G.; Ma, N. Targeted Delivery of Human VEGF Gene via Complexes of Magnetic Nanoparticle-Adenoviral Vectors Enhanced Cardiac Regeneration. *PLOS ONE* **2012**, *7*, e39490, doi:10.1371/journal.pone.0039490.
10. Arteriosclerosis / Atherosclerosis - Symptoms and Causes Available online: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/arteriosclerosis-atherosclerosis/symptoms-causes/syc-20350569> (accessed on 22 June 2022).
11. Valentim, M.X.G.; Zinani, F.S.F.; da Fonseca, C.E.; Wermuth, D.P. Systematic Review on the Application of Computational Fluid Dynamics as a Tool for the Design of Coronary Artery Stents. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences* **2023**, *12*, 49, doi:10.1186/s43088-023-00382-9.
12. Materón, E.M.; Miyazaki, C.M.; Carr, O.; Joshi, N.; Picciani, P.H.S.; Dalmaschio, C.J.; Davis, F.; Shimizu, F.M. Magnetic Nanoparticles in Biomedical Applications: A Review. *Applied Surface Science Advances* **2021**, *6*, 100163, doi:10.1016/j.apsadv.2021.100163.
13. Vallabani, N.V.S.; Singh, S. Recent Advances and Future Prospects of Iron Oxide Nanoparticles in Biomedicine and Diagnostics. *3 Biotech* **2018**, *8*, 279, doi:10.1007/s13205-018-1286-z.
14. Veiseh, O.; Gunn, J.W.; Zhang, M. Design and Fabrication of Magnetic Nanoparticles for Targeted Drug Delivery and Imaging. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2010**, *62*, 284–304, doi:10.1016/j.addr.2009.11.002.
15. Xie, W.; Guo, Z.; Gao, F.; Gao, Q.; Wang, D.; Liaw, B.; Cai, Q.; Sun, X.; Wang, X.; Zhao, L. Shape-, Size- and Structure-Controlled Synthesis and Biocompatibility of Iron Oxide

- Nanoparticles for Magnetic Theranostics. *Theranostics* **2018**, *8*, 3284–3307, doi:10.7150/thno.25220.
16. Ali, A.; Zafar, H.; Zia, M.; Haq, I. ul; Phull, A.R.; Ali, J.S.; Hussain, A. Synthesis, Characterization, Applications, and Challenges of Iron Oxide Nanoparticles. *NSA* **2016**, *9*, 49–67, doi:10.2147/NSA.S99986.
 17. Wu, W.; Wu, Z.; Yu, T.; Jiang, C.; Kim, W.-S. Recent Progress on Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Surface Functional Strategies and Biomedical Applications. *Science and Technology of Advanced Materials* **2015**, *16*, 023501, doi:10.1088/1468-6996/16/2/023501.
 18. Chen, Y.; Zhang, J.; Wang, Z.; Zhou, Z. Solvothermal Synthesis of Size-Controlled Monodispersed Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles. *Applied Sciences* **2019**, *9*, 5157, doi:10.3390/app9235157.
 19. Forouzandehmehr, M.; Ghoytasi, I.; Shamloo, A.; Ghosi, S. Particles in Coronary Circulation: A Review on Modelling for Drug Carrier Design. *Materials & Design* **2022**, *216*, 110511, doi:10.1016/j.matdes.2022.110511.
 20. Mahmoodpour, M.; Goharkhah, M.; Ashjaee, M. Investigation on Trajectories and Capture of Magnetic Drug Carrier Nanoparticles after Injection into a Direct Vessel. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **2020**, *497*, 166065, doi:10.1016/j.jmmm.2019.166065.
 21. Ioncica, M.-C.; Bandyopadhyay, S.; Bali, N.; Socoliuc, V.; Bernad, S.I. Investigation of Cubic and Spherical IONPs' Rheological Characteristics and Aggregation Patterns from the Perspective of Magnetic Targeting. *Magnetochemistry* **2023**, *9*, 99, doi:10.3390/magnetochemistry9040099.
 22. Bernad, S.I.; Craciunescu, I.; Sandhu, G.S.; Dragomir-Daescu, D.; Tombacz, E.; Vekas, L.; Turcu, R. Fluid Targeted Delivery of Functionalized Magnetoresponseive Nanocomposite Particles to a Ferromagnetic Stent. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **2021**, *519*, 167489, doi:10.1016/j.jmmm.2020.167489.